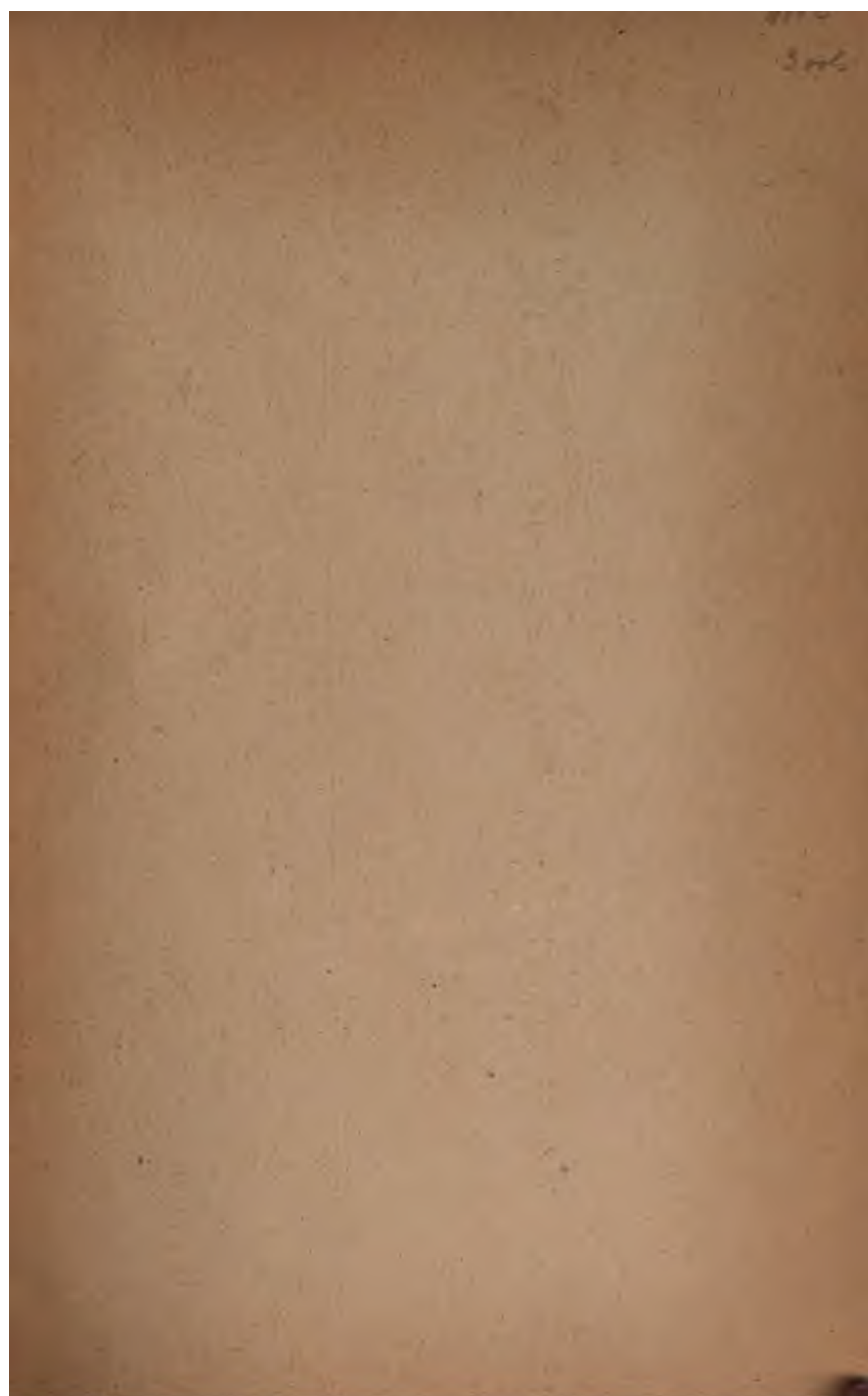

LANE MEDICAL LIBRARY STANFORD




SEAL OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY
1885





LEÇONS

DE

PHARMACOTHÉRAPIE.

LEÇONS

DE

PHARMACOTHÉRAPIE

DU

DR. B. J. STOKVIS,

Professeur à l'Université d'Amsterdam.

TRADUCTION FRANÇAISE DES

DRS. D. DE BUCK ET L. DE MOOR.

Revue et augmentée par l'auteur.

TOME I.

Pharmacothérapie générale.

Parasiticides.

HAARLEM.
DE ERVEN F. BOHN.
Editeurs.

PARIS.
OCTAVE DOIN.
Éditeur, 8 place de l'Odéon.

1896.

PRÉFACE.

Cette courte préface n'a d'autre but que d'exprimer ma profonde reconnaissance à ceux qui m'ont prêté leur concours dans la publication de ce travail, en premier lieu à mon assistant de Laboratoire, M^{r} le Dr Zeehuizen, qui m'a prêté sa collaboration bienveillante èt efficace dans la publication de ces leçons en Hollandais; en second lieu à Messrs les D^{rs} De Buck et De Moor, qui en ont fait la traduction française avec un zèle et un soin méticuleux, dont je les remercie de tout mon coeur.

Amsterdam, Déc. 1895. B. J. STOKVIS.

INDEX.

PREMIÈRE CONFÉRENCE.

Thérapeutique générale.

Rôle du médecin. Hygiène et thérapeutique. Signification du mot thérapeutique. Thérapeutique rationnelle et empirique; générale et spéciale.
Caractères principaux de la thérapeutique générale. Méthodes curatives directes et indirectes. Excitation et ralentissement fonctionnels dans la méthode curative indirecte. Vis medicatrix naturae. Différents modes de traitement empirique: contraria contrariis; similia similibus; ex nocentibus et juvantibus. Indications: causale, symptomatique, vitale, palliative. Hodégétique de l'intervention thérapeutique: tuto, cito, jucunde, non nocere. Traitement expectant. Division des remèdes.

Messieurs. Maintenant que vous voilà devenus candidats en médecine et que légalement vous laissez encore une fois une génération derrière vous, vous devez être dominés par un sentiment de satisfaction. Jugeant à vraie sa valeur la portée de la carrière scientifique qui vous attend, vous vous êtes laissés guider sans doute dans le choix de cet état par le désir de remédier aux maux, de les guérir. Pourrait-ce donc ne pas vous être agréable d'avoir fait un nouveau pas vers votre but réel? Ce but est pour vous la destination même, l'image de votre vie; il n'est pas moins important pour vous-mêmes que pour toute la société parmi laquelle vous espérez remplir un jour une place honorable. Cette société n'exigera pas de vous des preuves d'érudition, mais des actes témoignant d'un savoir pratique; elle ne se souciera pas des notions de physiologie, d'anatomie, de pathologie, de chimie, etc. que vous avez acquises, mais elle demandera, avant tout, si vous savez appliquer votre savoir, si vous savez guérir, soulager la douleur ou porter remède aux souffrances du prochain. C'est donc avec raison que cette partie de la science, que vous allez maintenant aborder, la thérapeutique, représente pour les médecins praticiens la sanction de l'oeuvre, „le couronnement de l'édifice". Je le considère comme une faveur de pouvoir vous servir de guide dans l'étude d'une

partie de la thérapeutique. Mais avant d'entamer cette tâche, nous désirons consacrer quelques mots à sa signification, en nous plaçant au point de vue de la mission du médecin dans la société, et vous parler de ses principes généraux. La société n'exige-t-elle du médecin rien d'autre que la guérison des maladies? Lui demande-t-on exclusivement de ramener l'équilibre et l'harmonie dans les fonctions troublées de l'organisme humain? Non, sa mission est plus vaste, plus généreuse; il n'est pas seulement appelé à soulager les souffrances du corps, mais autant que possible à les prévenir. Il arrive même souvent qu'il puisse exécuter la dernière partie de sa mission avec plus de chance de succès que la première. Ce n'est donc nullement un fait étonnant qu'en pratique, comme en matière d'enseignement, l'on sépare la science et l'art de prévenir, „la prophylaxie", de l'art de guérir, de la thérapeutique proprement dite.

Quant à la prophylaxie, comment pourra-t-on la mettre en œuvre, comment peut-on être en état de prévenir des maladies? Cela ne se peut naturellement qu'en écartant, autant que possible, toutes les influences funestes qui menacent à tout moment l'harmonie des fonctions de la vie humaine. C'est assez dire que la condition indispensable pour mener à bien cette entreprise, c'est la connaissance des nombreux facteurs, simples et compliqués, capables de menacer la santé et la vie. C'est une notion parfaite des facteurs étiologiques qui servira de base à notre intervention. La synthèse de ces connaissances forme une branche scientifique spéciale: l'hygiène. Actuellement, dans la plupart des pays civilisés, on confie la pratique de l'hygiène, le soin des intérêts sanitaires de la population des villes et des campagnes, des royaumes et des provinces, à des fonctionnaires médicaux spéciaux ou à tout un état-major médical. Ceux-ci prennent soin des mesures sanitaires générales afférentes à l'hygiène publique: la distribution d'eau potable, la salubrité des habitations. Mais dans le cercle plus étroit de la famille où, comme médecin, l'on vous confie l'intérêt de la santé des individus, là vous avez dans vos attributions le soin de l'hygiène privée; là vous ne pouvez jamais négliger de prendre toutes les précautions aptes à prévenir le ménage contre les maladies. Vous êtes conscients alors de la plus haute portée de votre intervention. Nous entendons en effet et le profane et le médecin proclamer à l'envi le „mieux vaut prévenir que guérir".

A côté de l'hygiène se place la thérapeutique. Si, malgré toutes nos précautions, l'harmonie des fonctions se trouble, si la santé périclite, c'est *elle* qui tâche de remédier au trouble existant, de guérir. C'est la thérapeutique qui fait l'objet le plus immédiat de ces leçons. Le choix de cette dénomination, fait par nos pré-

décesseurs grecs, est on ne peut plus heureux; *Οεραπεύω* signifie réellement servir, *ὁ δε Οεραπευτικός*, le serviteur, *ἡ δε Οεραπευτική*, l'art de servir, de soigner. De là s'est dégagée insensiblement la notion de guérir. Certes ce mot témoigne d'une conception nette et lucide des faits. Il consacre le principe capital que le thérapeute ne doit pas seulement être le dispensateur de soins, le serviteur de son patient, mais que sous un autre rapport encore il n'est que serviteur, un „minister" et non „magister naturae". Pour remplir donc noblement sa mission, il lui faut avoir observé la nature fidèlement et sans relâche, dans toutes ses allures; avoir contrôlé consciencieusement, plein d'attention et de patience, les phénomènes si variés qu'elle nous offre.

Chaque science représente un édifice. Or il n'y a d'édifices solides, de durables, de susceptibles d'un plus ample développement en hauteur, que ceux, dont la base est bien soignée. A la question sur quelle base doit reposer l'enseignement de l'art de guérir, de la thérapeutique, convient la réponse que cette base ne peut être autre que la connaissance, la notion bien parfaite des maladies, de leur origine, de leurs conditions d'existence et de leur terminaison naturelle. Supposez qu'on veuille porter secours à un pays affligé par la guerre; il faudra d'abord qu'on sache comment la guerre a surgi, quels sont les points faibles qu'offre le pays, de quelles ressources et de combien de soldats il dispose, pour parvenir à mener victorieusement la lutte. En outre il faudra encore connaître l'ennemi qui assiége le pays et l'on ne pourra négliger de s'entourer de tous les renseignements possibles quant à ses forces, son caractère, son équipement. Nous comparons à dessein le corps malade à un pays en état de guerre. Aucune comparaison ne nous semble plus juste que celle-là, mise en lumière dans ces dernières anneés, entre autres, par STRICKER. En temps de guerre (maladie) les parties constitutives de la population (les divers organes et groupes d'organes) sont plus que jamais solidaires; elles doivent collaborer à la défense commune dans des conditions rien moins qu'ordinaires; entretemps le commerce chôme, la prospérité publique est menacée. Tous les jours on voit augmenter les difficultés de procurer à chacune des parties constitutives l'élément indispensable à sa propre conservation ou au maintien intégral du tout. Mais, sans secours étranger, à ses propres frais, par ses seules forces et puissance, on peut voir le pays chasser l'étranger, rétablir la prospérité avec la paix. Il serait donc irrationnel de porter secours avant qu'on connaisse le pays, son ennemi et les ressources de part et d'autre. Celui qui veut guérir doit être au courant de toutes les propriétés physiologiques, de tous les facteurs pathogé-nes et étiologiques et de tous les processus de compensation

et de régulation dont l'organisme dispose, dans diverses circonstances, pour rétablir l'harmonie fonctionnelle dérangée.

Personne ne peut nier qu'il existe encore de grandes lacunes dans cette dernière connaissance, l'indispensable appui de toute thérapeutique scientifique. Malgré toutes nos conceptions mécaniques de la nature, nous sommes loin d'être vis-à-vis de l'organisme vivant dans les mêmes conditions que le mécanicien vis-à-vis d'un instrument compliqué, qu'en cas de dérangement, il peut dissocier pièce par pièce, puis replacer dans son état normal antérieur. Entre le mécanicien, qui connait toutes les subdivisions de sa machine, qui a réglé lui-même leurs rapports réciproques, et le médecin placé devant l'organisme humain, il existe une différence telle qu'elle ne peut manquer de sauter aussitôt et universellement aux yeux. L'organisme s'est développé sans notre intervention; il cache en lui mille rouages, qui travaillent de commun accord, s'influencent réciproquement et dont la fonction et les relations réciproques nous sont encore très insuffisamment connues.

Mais le malade ne peut attendre jusqu à ce que nous ayons achevé la construction de nos fondements. C'est la cause de la double voie divergente, mais non opposée, suivie par la thérapeutique. En suivant l'une de ces voies, nous restons sur le terrain de la science purement rationnelle et si nous tâchons, tout comme l'ingénieur, de ramener l'équilibre en utilisant des faits scientifiquement établis, nous suivons une *thérapeutique rationnelle*, *scientifique* et nous exerçons notre art médical comme de vrais anthropotechniciens (Ampère). Nous avons en effet, par l'observation et l'analyse des phénomènes de la nature, appris à formuler des lois qui nous dictent la conduite à suivre. En choisissant l'autre voie, cette voie que l'humanité a suivie et qu'elle devait suivre, nous nous estimons heureux si nous pouvons amender des symptômes de douleur, de toux, de diarrhée, d'hémorrhagie; nous essayons divers remèdes que le hasard nous place entre les mains: des drogues, du sable chaud, la chaleur et le froid; etc....; nous ajoutons notre expérience à celle de nos prédécesseurs et nous acquérons ainsi un fond d'expériences et d'observations où nous puisons à discrétion: nous faisons alors de la *thérapeutique empirique*.

Il n'existe que trop communément une tendance à considérer cette thérapeutique empirique comme une méthode de moindre valeur, à ne l'accueillir qu'avec scepticisme et mépris. Elle ne mérite ce mépris qu'exclusivement là où son application se pratique de telle façon qu'on peut lui donner la dénomination de „brutale". Vous serez sans peine tous d'accord avec moi, pour dire que l'on ne peut trop combattre cet empirisme dissolu. Il n'agit pas comme homme versé dans les sciences naturelles,

exactes, mais plutôt comme un ouvrier étourdi, sans goût ni discrétion, celui qui pose ses actes sans esprit critique ni logique, qui se contente des seuls signes extérieurs ou se suffit d'une observation unique; qui donne comme faits admis des observations non mûries et incomplètes, qui dans l'exercice de son art veut par ex. calmer toute douleur par des remèdes analgésiques, par des injections de morphine, sans se soucier le moins du monde des causes de la douleur. Ne cédez jamais, même au milieu de la besogne encombrante de la vie pratique, un pouce de terrain à cette méthode de tout temps condamnée; évitez ces procédés, qui d'après le mot de Henle ne témoignent que du seul désir de „geschäftig auf jedes Symptom ein Mittelchen zu pfropfen" (de boucher sans trève chaque symptôme par un petit remède). Ce n'est pas par cette voie que l'on gagne l'expérience. Celle-ci ne s'acquiert que par des observations minutieuses, et vous savez combien de qualités de l'esprit on exige d'un bon observateur. C'est seulement à cette expérience solide, durable, que s'applique le mot de Baglivi: „in medicina plus valet experientia quam ratio". La thérapeutique empirique recueille des faits bien observés, elle compare les unités comparables, sépare les valeurs non comparables et aligne les nombres et les chiffres pour atteindre son but. Un thérapeute empirique, dans le bon sens du mot, est donc un homme de science à l'égal du thérapeute rationnel, tandis que l'empirique brutal ne mérite pas le nom d'homme de science. Pour le quart d'heure les procédés empiriques dominent encore la thérapeutique et c'est à eux que nous avons recours quand par ex. nous guérissons la malaria au moyen de la quinine: nous ne connaissons pas ou du moins nous n'analysons pas encore dans tous leur détails les processus par lesquels ce médicament est capable de tuer les plasmodies, de les rendre inertes ou de protéger l'organisme contre leur influence funeste. Dans ce cas, comme en bien d'autres, le secret de la guérison par la quinine nous échappe encore.

La thérapeutique empirique sera donc toujours notre refuge là où il ne peut encore être question d'une vraie thérapeutique rationnelle, c. à. d. aussi longtemps que l'on ne possèdera pas les deux bases fondamentales de cette dernière méthode, notamment la connaissance des causes et symptômes de maladie et celle de la façon dont ces causes agissent au sein de l'organisme. Les thérapeutiques rationnelle et empirique se complètent mutuellement et poursuivent le même but, fût-ce quelquefois par des voies bien divergentes.

On a depuis longtemps l'habitude de diviser la thérapeutique en *générale* et *spéciale*. La thérapeutique générale est l'exposé des principes d'après lesquels on poursuit la guéri
l'exposé des remèdes employés en général da

peutique spéciale est l'exposé des voies et moyens, utilisés pour conjurer certains troubles particuliers.

La thérapeutique générale, comme branche d'enseignement, a une histoire malheureuse. Le voeu de HEINE que sur sa tombe: „nichts gesagt und nichts gesungen würde" (l'on ne dirait rien, et l'on ne chanterait rien) s'est accompli pour la thérapeutique générale. Elle a disparu à titre définitif du programme des études du futur médecin dans notre pays, sans que personne s'en soit aperçu. Jusqu'il y a 30 ans, au temps où nous occupions les bancs de l'école, l'étude de la thérapeutique générale était mise sur le même pied que l'étude de la pathologie générale et le plus souvent les deux branches faisaient l'objet de l'enseignement d'un seul et même titulaire. La thérapeutique générale a passé lentement à l'oubli et aujourd'hui il n'y a guère personne qui songe à la relever de ses cendres. Et cela se comprend. La thérapeutique générale marchait autrefois parallèlement à la pathologie générale, c. à. d. d'accord avec cette science, qui, basée sur des principes généraux de philosophie, sur des spéculations de raison, croyait pouvoir rendre compte d'une façon générale de la nature, de l'essence, de la marche de la „maladie". Mais aujourd'hui, qu'on connaît la fausseté de cette idée de considérer la maladie comme une individualité concrète et évoluant comme telle dans l'organisme vivant; aujourd'hui qu'on sait qu'être malade n'est autre chose que vivre dans des conditions modifiées, que physiologie et pathologie marchent de pair et ne forment qu'une branche; que la pathologie générale a totalement changé de fond et de forme, on peut dire qu'il n'existe plus aucune raison de conserver la thérapeutique générale, comme branche isolée. S'il a paru dans les dernières années des manuels qui portent pour titre „thérapeutique générale", le but des auteurs (HOFFMANN, VON ZIEMSSEN) n'était certes nullement de faire revivre l'ancienne branche de ce nom. Nous possédons toutefois encore plusieurs expressions qui sont des souvenirs des anciennes thérapeutique et pathologie générales et que nous employons journellement dans nos cliniques et nos préceptes médicaux, comme l'écho des nombreuses doctrines pathologiques et thérapeutiques de nos ancêtres, quoique ces doctrines soient tout à fait abandonnées. Rappelez vous comment THEMISON et CAELIUS AURELIANUS jetèrent déjà la base d'une solidopathologie, comment de ce principe découlèrent les notions de fibre lisse et de fibre striée. Nous nous mouvons encore sur le terrain de cette solidopathologie, si longtemps désertée, quand nous parlons de remèdes astringents, émollients, roborants et toniques. Les remèdes astringents ont pour caractéristique de rendre plus forte et plus dure la fibre relâchée; par l'effet roborant et tonique on tâche d'affermir,

de solidifier d'une façon durable la fibre affaiblie. C'est l'écho du système de l'irritabilité de BROWN qui nous fournit les noms de médicaments et médications excitants, déprimants, sédatifs. La pathologie humorale est à son tour mise à contribution quand nous appelons eccritiques, dérivatifs et révulsifs, les remèdes employés contre les processus inflammatoires des organes externes. Nous ne faisons que citer en passant ces faits pour vous prouver qui si la thérapeutique générale d'autrefois a perdu tout droit à l'existence, il n'en reste pas moins une foule de mots et d'expressions, qui en sont tributaires.

Après cette digression, nous nous posons encore une fois cette question: n'existe-t-il donc pas, dans l'état actuel de la science, de principes généraux qui gouvernent nos interventions curatives; n'existe-t-il pas de préceptes généraux capables de résumer l'ensemble des faits acquis en thérapeutique? Avons-nous totalement rompu avec la thérapeutique générale? Certes non! il existe sans aucun doute des points de départ d'où nous pouvons arriver à la reconstruction d'une nouvelle thérapeutique générale. Nous pouvons par ex. classer nos interventions en deux procédés de traitement: les méthodes curatives *directe* et *indirecte*. La méthode *directe* a pour but de combattre et de faire disparaître sans intermédiaire la cause de maladie, le trouble existant; tandis que la méthode *indirecte* ne cherche à atteindre son but curatif que par une voie détournée. Voulez-vous des exemples de la méthode curative directe, voyez le traitement chirurgical, exemple le plus saillant de cette action directe. Le chirurgien par son intervention produit la guérison d'une façon directe quand il remet des fractures, des luxations, enlève des tumeurs, ouvre des abcès, suture des plaies etc.... La médecine interne à son tour applique la méthode curative directe quand elle éloigne du corps, par des agents pharmacologiques ou par d'autres facteurs, des poisons, des parasites ou quand elle lève des troubles d'ordre mécanique. Chirurgien et médecin se prêtent un mutuel appui et suivent tous deux la voie curative directe, quand ils cherchent à éloigner des humeurs ou des objets étrangers, qui se sont accumulés dans les cavités internes de l'organisme, quand ils se mettent en peine de lever directement une lésion existante en vidant un hydrothorax, une ascite, un hydropéricarde, un épanchement pleurétique, péritonitique, péricarditique; en enlevant des calculs rénaux, biliaires ou vésicaux. La méthode curative directe ne trouve cependant pas d'application dans la plupart des cas et force nous est de recourir à la méthode indirecte. Ce cas se présente partout où nous nous trouvons devant des lésions d'organes internes que nous ne pouvons influencer d'une façon immédiate. Nous ne pouvons dans

l'organe malade que par une voie tout à fait détournée. Et même alors nous ne pouvons influencer cet organe que d'une façon médiate; toute notre intervention se borne à un essai de modifier quantitativement la fonction de cet organe, de l'exciter ou de la déprimer. Ces deux modes d'agir constituent l'α et l'ω de toute l'activité curative du médecin; il tâche d'épargner les forces organiques, il met les appareils au repos là où leur fonction est excessive ou anormale; il s'applique à stimuler l'organe en baisse de fonction et dont une activité plus énergique pourrait contribuer au rétablissement de l'équilibre général. Toute la thérapeutique indirecte se résume, comme HOFFMANN l'a si clairement exposé, à *activer* ou à *ralentir* les fonctions organiques.

Toute notre thérapeutique, tant en fait de traitements directs que de traitements indirects, repose sur la connaissance du processus de la guérison naturelle des maladies. Il y a plusieurs années que VIRCHOW a analysé, dans tous ses détails, le processus curateur naturel, qui avait naguère semblé si obscur et si étonnant à nos prédecesseurs, qu'ils crurent y voir la manifestation d'une force inconnue, la „vis medicatrix naturae". Il suffit de scruter, à la lumière de la science moderne, l'exposé général de VIRCHOW; de passer attentivement en revue le mode de production des processus restaurateurs naturels — comme il les appelle —, leur mode de se manifester dans le système nerveux, dans le sang et les tissus, pour comprendre aussitôt que la guérison naturelle ne peut reposer que sur l'exercice ou le repos des parties saines et malades, sur l'éloignement de substances et d'objets qui menacent l'équilibre total.

Notre thérapeutique ne possède pas d'autres principes rationnels. Cela ne veut pas dire que dans le cours des siècles il n'ait été formulé d'autres doctrines. C'est de l'observation de la nature et des phénomènes de guérison naturelle qu'ont découlé les deux *systèmes* diamétralement opposés, que caractérisa déjà si bien notre illustre compatriote J. B. VAN HELMONT, et dont l'un proclame le „contraria contrariis", l'autre le „similia similibus". Le second système, qui est la clef de voûte de *l'homoeopathie* de HAHNEMANN, veut par sa thérapeutique faire naître la même série de symptômes qui existaient déjà dans l'organe ou le groupe d'organes malades. Il ne recommande que des remèdes qui provoquent dans l'organisme sain le même consensus de troubles qu'il y a à conjurer dans l'organisme malade, s'attaque à la fièvre par des remèdes hyperthermisants, à la diarrhée par des remèdes purgatifs etc... Au risque de voir les partisans de ce système nous appeller des dogmaticiens incorrigibles et des fanfarons de principe intolérants, nous continuerons de soutenir que l'équilibre ne peut être restauré en maintenant ou en exagérant le trouble harmonique; nous affirmons que la

pratique homoeopathique ne nous offre pas de garanties suffisantes dans la mise à exécution de son système. Si l'on nous obligeait de suivre un système, nous choisirions comme devise *le contraria contrariis dans les méthodes curatives directes et indirectes.*

Il existe encore un autre principe de thérapeutique qui a droit de s'affirmer, mais qui peut à peine valoir comme système et dont le point de départ est surtout utilitaire, c'est la méthode qu'on a intitulée „*ex nocentibus et juvantibus*". On imite, dans cette méthode, le forgeron qui adopte plusieurs clefs à une serrure inconnue, c. à. d. qu'on essaie plusieurs remèdes l'un à la suite de l'autre. Expérimenter laquelle des clefs s'adapte et laquelle pas: voilà l'idée directrice de ce mode curatif. Si l'on a réussi à trouver la clef appropriée et qu'on a amené de l'amélioration, il peut arriver que de cette façon on ait atteint un double but. Dans des cas obscurs, par exemple de syphilis douteuse, on peut conclure de l'heureux effet de la médication antisyphilitique au diagnostic de la maladie. Il est à peine besoin de dire que dans cette voie on est exposé à bien des erreurs et qu'on risque de s'égarer dans les sentiers de l'empirisme le plus vulgaire.

Avant de dire adieu aux principes généraux de thérapeutique, il nous faut encore dire un mot des *indications thérapeutiques.* Au chevet du malade, quand après une examen rigoureux et complet, nous passons au traitement à instituer, nous avons à nous faire un plan de bataille et à bien nous rendre compte de ce que nous pouvons et de ce que nous ne pouvons pas atteindre. Notre secours sera-t-il suffisamment efficace pour déloger l' ennemi ou pour l' empêcher de nuire; ne servira-t-il qu' à diminuer le danger de la lutte ou peut-être, tout au plus, à aider à la défense ou à rendre la capitulation aussi peu douloureuse que possible? Voilà les questions que nous avons à nous poser et auxquelle nous répondrons d'après l'indication que fournissent d'une part la parfaite connaissance de l'état du patient, d' autre part les ressources mises à notre disposition.

On se posera avant tout la question : pouvons-nous satisfaire à une indication causale, pouvons nous déloger l' ennemi, conjurer la cause du mal? On peut ainsi guérir d' une manière durable une prosopalgie suite d' irradiation, en enlevant un chicot de dent cariée; un ictère par calcul biliaire, un empoisonnement, en éloignant le calcul ou le poison. En répondant à une indication causale on a réalisé le summum d'effet dont la thérapeutique est capable. C' est à cet effet que doit tendre toute notre activité. Mais gardez vous de confondre l' indication causale avec le mode de traitement direct, comme on a souvent l' habitude de le faire. Dans maints cas, il est vrai, les deux voies se fusionnent, mais l' on ne peut pas inférer de ce qu'en chirurgie elles se confo

le fait soit général. Pour vous fournir une preuve de la possibilité de répondre à une indication causale sans pouvoir appliquer un traitement direct, nous choisissons l'exemple de l'albuminurie et de l' hydropisie, les phénomènes de stase dans l' insuffisance cardiaque. Il y a dans ces conditions moyen de suivre une indication causale, en relevant le travail du coeur. Si l' on y parvient, les symptômes de la maladie disparaissent comme par enchantement, malgré notre impuissance à atteindre directement le coeur et la nécessité de nous borner à l' essai d'augmenter les forces du coeur par une voie indirecte. Cela montre que dans l' occurrence l' indication causale était réalisée sans la moindre participation d' une intervention thérapeutique directe.

Quand on ne peut atteindre l'idéal, il faut savoir se contenter de moins. S' il est impossible de satisfaire aux exigences de l' indication causale, on se demandera: quel est, au point de vue de la conservation de la vie ou du bien-être subjectif, le symptôme de maladie qui exige nos soins? On répond alors à une *indication symptomatique;* on tâche de combattre des signes alarmants: la dyspnée, l' hydropisie, les palpitations. C' est parmi les médications symptomatiques *l' indication vitale* qui occupe le premier rang. Le médecin ne peut jamais faillir à son devoir quand il s' agit d' organiser la défense, de conjurer ou d' amender le symptôme capable de menacer la vie. Le médecin doit avoir cette indication devant les yeux dans tous les cas, aussi bien dans ceux où son diagnostic est assuré que dans ceux ou il ne découvre pas l' enchaînement des symptômes morbides. Mais il ne s' agit pas d' être aussi prompt dans l' emploi d' une autre classe de moyens symptomatiques par excellence. En prescrivant les palliatifs (de *pallium*, manteau, voile d' amour), on répond à l' indication humanitaire de diminuer la souffrance et la douleur. On court toutefois risque, en agissant ainsi, d'enfermer, comme on dit, le loup dans la bergerie, et de faire disparaître des symptômes seuls à même d' assurer le diagnostic complet; de rendre ainsi illusoire ou impossible le fait d' obéir à l' indication causale. On peut et on doit même toujours recourir à des palliatifs dans une seule condition, notamment si l' issue fatale, l' exitus letalis ne laisse plus de doute ou que l'agonie a commencé. C' est alors pour le médecin un devoir des plus sacrés de rendre plus supportable ce reste de vie, de rendre la mort plus douce, de favoriser *l' euthanasie.*

En somme, à considérer la manière dont nous pouvons répondre à l' indication posée dans un cas donné, toute l' hogédétique de notre intervention au lit du malade peut se résumer en ces trois mots: agir sûrement, rapidement et de la façon la plus agréable pour le patient. N' employez que les remèdes qui vous sont fami-

liers, qui vous inspirent la plus entière confiance (*tuto*); ne laissez pas, de par vos tergiversations ou de par une certaine timidité á agir, se perdre un temps précieux (*cito*); épargnez à votre patient, autant que possible, toutes les sensations désagréables et, en cas de fidélité égale d'action, donnez la préférence aux remèdes qui flattent les sens (*jucunde*). Cette dernière règle s'imposera d'elle-même à celui qui s'inspire de sentiments d'humanité. Il mettra l'adulte au même rang que l'enfant auquel, selon l'expression célèbre du Tasse „gli orli del vaso'' l'amertume de la bouteille ne peut être présentée que „aspersi del soave licor'' corrigée par des douceurs.

„Last not least'' en dernier lieu s'applique pour tout médecin le „*non nocere*'', comme une règle sans exception. Quand le médecin sait ou suppose que la maladie à traiter guérit d'ordinaire spontanément et d'une manière naturelle, il tentera l'expectation. Le „abstine, si methodum nescis'' s'applique dans ce cas dans toute la force du terme. Aussi longtemps qu'il n'y va pas de la vie et qu'il n'existe pas d'indication urgente d'agir, il attendra et mettra en pratique *la thérapeutique expectante*. Il est vrai que cette méthode expectante repose sur une base nihiliste, mais de même que le peintre ne songera pas à remanier à tout bout de champ un tableau de valeur, sous prétexte de démontrer sa dextérite à manier le pinceau et au risque de gâter l'oeuvre (AMBROISE PARÉ), ainsi le médecin ne peut prescrire de remèdes là ou existent toutes les chances d'une guérison naturelle et où même ses médicaments seraient capables de porter obstacle à l'évolution naturelle vers la guérison. Il ne se laissera jamais aller à prescrire des remèdes actifs par le seul désir de contenter le client et son entourage. Si on le met trop sur la sellette, il recourra à une „pia fraus''; il donnera „ut aliquid fieri videatur'', pour sauver les apparences, les remèdes les plus inoffensifs. Il ne peut jamais oublier que son but, sa mission, est de guérir et que partout et toujours il doit rester „le minister naturae''.

Vous voyez, Messieurs, comme il est possible de donner en une demi-heure de temps un aperçu de tout ce qu'il convient de savoir des méthodes générales de thérapeutique, considérées au point de vue de l'état actuel de la science médicale. La branche ancienne de la thérapeutique générale s'est réduite à quelques courtes recommandations et ce que VON ZIEMSSEN a caractérisé de ce nom dans son Handbuch, ou ce que HOFFMANN, dans son ouvrage si méritoire, a réuni sous ce titre, ne le mérite guère. Dans le premier traité, vous trouverez la description de généralités concernant certaines méthodes thérapeutiques spéciales, comme l'électricité, l'hydrothérapie, la climatothérapie, la balnéothérapie; le traitement antiphlogistique, antifébrile; la cure des affections

cardiaques; dans le second vous ne trouverez en substance que les principes généraux appelés à vous guider dans le traitement des maladies rénales, pulmonaires, nerveuses, gastro-intestinales etc... Ce sont là certes des sujets de la plus haute importance, mais qui n'ont aucun lien avec la thérapeutique générale, telle que la concevaient les anciens.

Les moyens, dont se sert le médecin pour le traitement des maladies, devraient légitimement être dénommés agents thérapeutiques. On les appelle cependant en général remèdes ou ἴαματα, nom dont la signification n'est que relativement exacte. On les divise d'après le département de l'organisme sur lequel ils agissent ou d'après la nature même de l'agent employé. C'est en nous basant sur le premier mode de division que nous distinguons les *remèdes psychiques*, ou moyens qui agissent sur le psychique, sur l'esprit et par là médiatement sur le corps, des *remèdes somatiques*, ou agents qui provoquent aussitôt et sans intermédiaire des modifications matérielles dans l'organisme. En nous basant sur la seconde manière de classer les remèdes, nous les divisons en remèdes physiques, mécaniques et chimiques.

SECONDE CONFÉRENCE.

Thérapeutique psychique.

Influence de la volonté, de l'espoir et de l'imagination sur l'état du corps. Magnétisme animal de MESMER. „Od" de REICHENBACH. Traitement hypnotique de JAMES BRAID. Suggestion. Electrobiologie.

Expériences de RICHET, HEIDENHAIN et autres. Hypnose chez les animaux. Hypnose chez l'homme. École de Paris (CHARCOT) et école de Nancy (BERNHEIM). Méthodes hypnotiques. Symptômes de l'hypnose, suggestion posthypnotique. Auto-suggestion. Suggestibilité. Effets thérapeutiques et leur valeur curative. Indications et contre-indications de l'hypnose. Abus. Sommeil hypnotique et naturel. Suggestion à l'état de veille.

Nous terminions, Mrs, la précédente séance par une division des agents thérapeutiques, d'après la partie de l'organisme sur laquelle ils développent leur influence, en remèdes psychiques et somatiques. Nous avons dit qu'on peut déterminer des changements matériels dans l'organisme vivant d'une façon médiate, en exerçant une influence modificatrice sur l'ensemble de ces fonctions, auxquelles nous donnerons le nom d'esprit, mais aussi directement en altérant, d'une façon immédiate, les échanges moléculaires d'un ou de plusieurs organes corporels.

Ce n'est donc qu'à titre très restreint qu'on appelle remèdes psychiques et traitements psychiques ceux qu'on applique contre les états mentaux, contre les psychoses. La psychiatrie emploie autant de remèdes somatiques que psychiques et dans le traitement ordinaire des maladies, la thérapeutique psychique joue un rôle très important.

Nous n'avons pas besoin de faire ressortir devant vous l'union intime de l'âme et du corps. Quelque divergents que soient vos principes philosophiques, que vous soyez spiritualistes, matérialistes ou occasionnalistes, aucun de vous ne doute que des modifications dans les fonctions psychiques puissent amener des modifications organiques d'ordre matériel. La *volonté* nous met en état de produire du travail; elle est la [illegible] opérer la transformation de l'énergie [illegible] de

produire du CO_2, de l'acide lactique au dépens des éléments complexes de nos muscles. Mais la volonté ne représente pas seulement une force impulsive; elle représente également une force inhibitrice. C'est la volonté qui nous met en état de contrecarrer des mouvements réflexes, de rendre impossibles les processus de dissociation moléculaire, de dominer des sensations anormales, la douleur et le malaise, reposant sur des modifications matérielles de notre organisme. La connaissance de ce rapport entre l'âme et le corps est de la plus haute importance pour le thérapeute. IMMANUEL KANT décrivait déjà la puissante influence de l'âme sur le corps et nous savons tous, même sans avoir lu „l'Hygiène de l'âme" de FEUCHTERSLEBEN, que, par un fort mouvement de volonté, en fixant notre attention sur d'autres parties du corps que celles où des modifications matérielles engendrent la douleur, nous pouvons diminuer la douleur et le processus morbide, nous guérir en quelque sorte, jusqu'à un certain point, par nos propres forces. Est-ce que d'autre part un individu peut d'une manière identique exercer un pouvoir sur l'esprit d'un autre individu; est-ce que le médecin peut utiliser ce pouvoir comme un agent thérapeutique? Peut-il par l'intermédiaire de l'esprit du patient améliorer les souffrances corporelles de ce dernier, les enlever même? Vous répondez sans hésitation: oui! Vous savez d'ailleurs par expérience combien grande est l'influence exercée par l'arrivée du médecin, attendu avec impatience, et comment sa visite seule, son interrogatoire, l'intérêt qu'il montre au malade, sa commisération, apportent au patient un vrai soulagement ou, en d'autres termes, augmentent l'activité de ses appareils inhibitoires et font ainsi en sorte que les sensations pénibles, occasionnées par la maladie, entrent dans la conscience avec moins de netteté.

Le médecin impuissant à exercer sur ses patients une impression de ce genre doit être considéré comme peu apte au métier. Une des premières conditions en effet de sa bonne réussite dans ses interventions, c'est son prestige vis-à-vis de ses patients. La confiance en son pouvoir, la *ferme attente* qu'il veut et peut *guérir* le mal pour lequel on l'a consulté; la conviction qu'il opérera cette cure d'une manière plus sûre et plus agréable que ses collègues, sont les facteurs primordiaux de cette réussite. Ce sont les facteurs principaux mais non uniques. Il faut encore compter avec la crainte et la peur, avec l'attente de quelque chose d'inconnu, de désagréable mais d'énergique — songeons à la névralgie dentaire qui disparaît aussitôt que le patient s'est assis sur le fauteuil du dentiste.

Ces expériences peuvent-elles nous servir à créer une méthode, à poursuivre et obtenir un effet thérapeutique réel, pour améliorer,

guérir même des lésions données? Pour fournir une réponse à cette question, il nous faut donner un court aperçu historique de la question.

On a enregistré, depuis les premiers âges de l'humanité, des anecdotes de guérisons extraordinaires, qui provoquent souvent un scepticisme incrédule; toutes ne doivent pas cependant être rangées parmi les fables et les histoires mythologiques: il y en a dont l'invraisemblance ne peut pas du tout se démontrer. Ces guérisons exceptionnelles furent à cette époque attribuées à l'influence puissante et secrète de personnages illustres, entourés déjà d'une certaine auréole de prestige. Leur puissance curatrice en arrivait souvent au point, que non seulement ils opéraient par eux-mêmes le miracle de la guérison, mais que même ils cédaient au lieu où ils avaient vécu, travaillé et souffert, la vertu magique de guérir les générations subséquentes par l'intermédiaire de l'un ou l'autre objet provenant d'eux. Encore dans ces derniers temps on a vu l'attention portée et reportée sur les guérisons fréquentes opérées par „l'Eau de Lourdes" dans le domaine des paralysies et des souffrances physiques. Personne d'ailleurs n'ignore que chaque année, tant en Europe qu'en Asie, toute une horde de pélerins, parmi lesquels de nombreux malades en quête d'une guérison, partent pour La Mecque ou Jérusalem, où, d'après la tradition, opère encore la puissance du prophète ou du Messie? Il faut n'avoir plus aucune confiance dans des d'observations impartiales nombreuses, pour mettre en doute le fait que plusieurs malades trouvent la guérison en ces endroits. Mais autre chose est la question de savoir si cette guérison est véritablement si miraculeuse. Nous pouvons hardiment donner à cette question une réponse négative. Elle est en effet du ressort des faits communs, nous dirions presque journaliers, qui démontrent „ad oculos", l'influence de *l'imagination*, de l'espérance sur l'état physique des organes.

C'est convaincu de cette influence et de son pouvoir curateur, que bien des médecins de tous les temps et de tous les lieux ont tenté à diverses reprises d'ériger en méthode l'emploi de cet agent moral. Mais l'histoire nous apprend que ceux qui réussirent furent en général si malins ou plutôt si égoïstes qu'ils tinrent bien caché le noeu gordien de leur procédé, tout en mettant dans chaque cas le public au courant du fait qu'ils se trouvaient en possession de forces naturelles inconnues et mystérieuses. Nous excéderions le plan de ces leçons, si nous vous exposions plus que des fragments de cette histoire. A la fin du siècle passé, MESMER, un allemand-autrichien (il naquit en Souabe et fit ses études à Vienne), qui avait découvert *„le magnétisme animal"*, fit son [illegible]rition à Paris; il y opéra guérison sur guérison dans les

séances, où les courtisans de Louis XVI et de Marie-Antoinette se donnaient „rendez-vous". Ces séances et le prestige de ces cures firent tant d'impression que l'Académie des Sciences et la Société royale de Médecine furent invitées à instituer un examen de la valeur de cette nouvelle „force naturelle". C'est ainsi qu' ANTOINE MESMER avait intitulé le nouvel agent qu'il employait à la guérison des maladies. Il plaçait ses patients en cercle autour d'une table où était déposé un aimant ou un bocal rempli de l'un ou l'autre liquide étincelant et magnétisé; les malades formaient la chaîne et avaient constamment les yeux fixés sur le baquet. Entre-temps MESMER les entretenait de l'influence miraculeuse, exercée par l'aimant. Cela suffisait à provoquer de ci un syncope, pour faire tomber de là certains individus dans un sommeil profond ou dans des crises hystéro-épileptiques. Ceux qui présentaient une pareille complication étaient aussitôt transportés hors de la salle, pour céder bientôt leur place à de nouveaux malades. On opéra ainsi quantité de guérisons. Dans son rapport à l'Académie des Sciences le célèbre BAILLY conclut à la non-existence du magnétisme animal; dans les applications du *mesmérisme*, dit-il, il n'y a que duperie et illusion. La médecine officielle et tout le monde officiel mirent aussitôt MESMER dans l'impossibilité de prolonger son séjour à Paris. Il n'en fut pas moins vrai que la vertu curative du soi-disant magnétisme animal trouva plus d'un adepte. PUYSÉGUR se contenta de magnétiser un arbre, de sorte que les malades pour se guérir n'avaient rien d'autre à faire que de se mettre en contact avec l'arbre magnétisé et de s'y frotter.

Pendant et après la révolution, le discrédit du mesmérisme alla en s'accentuant; la tendance se manifesta de plus en plus de mettre sur le compte de la fraude et du compérage ce qu'un grand nombre avait pris pour la vérité.

Au milieu de ce siècle (1844—1853), on commença pour la première fois à distinguer dans le mesmérisme et le magnétisme animal le vrai du faux; la thérapeutique psychique fut appliquée avec une honnêteté parfaite et à bon escient par un homme, dont les écrits et les expériences passèrent longtemps inaperçus, mais qui aujourd'hui encore peuvent être regardés comme classiques et font autorité. JAMES BRAID (1795—1861), médecin à Manchester, étudia, entre autres, la série de phénomènes qui, d'après le professeur REICHENBACH, sont déterminés chez l'homme par un nouvel agent naturel ayant de la parenté avec le magnétisme et auquel il donna le nom de „*od*". REICHENBACH prétendait qu'en présence d'individus sensibles l'aimant répandait des rayons de lumière dans l'obscurité et que de cette façon pouvaient se créer d[illegible]or-ganisme humain des courants magnétiques d'ordr

put facilement se convaincre que plusieurs individus, sans avoir vu même un aimant, ou sans avoir touché un objet quelconque, éprouvaient tout à fait la même série de sensations que celles attribuées par Reichenbach à l'influence de l'„od", à condition d'agir sur leur imagination et de leur apprendre d'avance la nature des sensations qu'ils allaient éprouver. Il mit donc entièrement l'„od" problématique sur le compte de l'influence de l'imagination sur le corps. Il décrivit les résultats de son examen chez l'homme dans un fascicule intitulé: „The power of the mind over the body" (La puissance de l'âme sur le corps) et portant le beau moto: „Truth is, what it becomes us all to strive for" (C'est à la vérité qu'il nous faut aspirer tous). Il organisa plusieurs fois ses expériences de telle façon qu'en faisant fixer par l'individu l'attention sur certains états corporels et en exigeant une concentration d'idée ou une attention soutenue, il provoqua le sommeil: Ce „nervous sleep" (sommeil nerveux) et les idées suggérées au patient durant ce sommeil, lui servaient dans un but thérapeutique, pour la guérison des maladies, auxquelles „the flesh" la chair était sujette. Lui-même nomma ce mode de traiter *traitement hypnotique* (hypnotic therapeutics). Il signala avec une clarté parfaite comment par divers procédés de *„suggestion"* — c'est Braid de nouveau qui a employé le premier ce mot — par le langage parlé, par des impressions psychiques déterminées, etc..., on peut faire entrer profondément dans l'esprit certaines idées qui n'existent pas spontanément chez l'individu en traitement. Ces conceptions développent ensuite leur influence excitante ou calmante, servent comme irritants ou sédatifs, dans le traitement de certaines déviations fonctionnelles.

Presqu'en même temps que les premières communications de Braid (1846), une commission médicale, instituée par le gouverneur du Bengale, vérifia la justesse des affirmations faites, par le Dr. Eisdale concernant la possibilité de perpétrer de grandes opérations chirurgicales d'une manière tout à fait indolore, en mettant le patient dans le sommeil magnétique ou hypnotique. La commission confirma la justesse des assertions d'Eisdale et recommanda avec insistance de faire de nouvelles recherches.

En Europe, durant les 10 premières années, Braid et Eisdale ne trouvèrent que peu d'adeptes; en Amérique, Grimes et d'autres publièrent des observations analogues, copiées en partie sur celles de leurs prédécesseurs, en partie originales. Ils y ajoutèrent au surplus quelque „hocus pocus", en mettant dans la main des individus, chez lesquels ils voulaient faire pénétrer certaines conceptions, un élément (galvanique) sec, cuivre et zinc. En leur demandant
+ d'une façon ininterrompue, ils les mirent dans le
nèrent à leurs procédés le nom *d'électrobiologie*.

Il y a plus de trente ans, quand j'étais étudiant, vint au Club des étudiants un horloger hollandais, qui avait longtemps séjourné en Amérique. Il y donna, à notre demande, une séance d'électrobiologie. Pas un seul étudiant ne se montra le moins du monde influencé. Aucun de nous ne dormit. Et rien d'étonnant à cela; nous ne nous abandonnâmes pas un seul instant et au lieu de restreindre notre attention à l'élément galvanique, pendant que nous faisions semblant de fixer celui-ci, nous n'avions qu'une idée: vous ne nous attraperez pas, nous étudiants. Lorsque plus tard je répétai chez d'autres individus les passes de l'électrobiologiste, en leur mettant dans la main, au lieu de l'élément galvanique, une pièce de monnaie brillante, je vis parfaitement se produire chez eux le sommeil nerveux; et toutes les épreuves, qui chez moi et mes camarades avaient échoué, furent couronnées de succès. Notre électrobiologiste donna en Néerlande plusieurs séances publiques. Il mit plus d'une fois des individus dans l'état hypnotique, il leur inculqua des idées et des sensations, suivis de mouvements évidents; il leur fit sentir à son gré du chaud ou du froid, leur fit ouvrir un parapluie, mis dans leurs mains, au moment où il leur signifiait avec autorité qu'il pleuvait fortement, etc. Mais le public profane et aussi la plus grande partie du monde médical gardèrent, malgré cela, avec ténacité ce sentiment préconçu qu'on avait affaire à une entente préalable entre l'hypnotiseur et son sujet. Plus tard Hansen, Donato et d'autres donnèrent, dans diverses villes d'Europe et dans notre patrie, des séances publiques analogues.

Liébault releva dans un livre bien écrit et consciencieux la justesse des observations et les expériences de Braid, tout en les modifiant dans leur forme. Néanmoins il fallut d'abord les expériences physiologiques de Heidenhain, puis celles de Richet et par dessus tout les communications pathologo-thérapeutiques du célèbre Charcot et de Bernheim, professeur de Nancy, non moins célèbre dans cet ordre d'idées, pour faire pénétrer l'hypnotisme, comme traitement psychique, dans la pratique médicale.

Ce qui prouvait d'ailleurs d'une manière irréfutable que, dans toutes ces expériences et démonstrations, l'on n'avait pas toujours affaire à de la fraude et de l'illusion, ni à du compérage avec entente préalable, c'est le fait qu'on peut mettre même des animaux dans l'état hypnotique. Il y a plus de deux siècles que le père Athanase Kircher, dont vous aurez probablement déjà appris à connaître la culture scientifique exceptionnelle, réalisa l'„experimentum mirabile". Il fit tenir un poulet de façon à l'obliger de fixer une croix blanche, tracée avec la craie sur un fond noir Après peu d'instants l'animal devint somnolent et fatigué. On p

alors le placer dans diverses positions, sans lui voir opposer la moindre résistance et sans qu'il changeât le moins du monde cette pose; l'animal était mis dans un état cataleptique. Chez la grenouille il n'est pas difficile, comme HEUBEL a avancé, et comme j'ai pu m'en convaincre plusieurs fois, en mettant l'animal sur le dos et en le couvrant quelque temps de toute la main, d'obtenir des effets pareils.

Aujourd'hui que des physiologistes, comme RICHET et HEIDENHAIN, ont fait sur l'homme ces mêmes expériences et ont obtenu chez des hypnotisés, par la voie expérimentale, purement scientifique, les mêmes résultats, en apparence si merveilleux que HANSEN, DONATO et d'autres, dans leurs représentations publiques, personne ne doute plus de l'existence réelle de ces phénomènes si intéressants au point de vue de la physiologie du système nerveux.

Ce sont toutefois les effets thérapeutiques de cette médication psychique qui nous intéressent aujourdhui avant tout. Par cette méthode, lors de la provocation et pendant la durée du soi-disant „sommeil nerveux", on fait naître dans l'intelligence de l'individu endormi certaines idées, sous l'influence desquelles on espère modifier des états corporels. Si nous nous posons d'abord la question chez quels individus et par quels procédés nous pouvons provoquer cet état spécial de l'esprit, ce sommeil nerveux, nous nous retrouvons aussitôt au beau milieu de la lutte qui règne encore aujourd'hui entre l'école de Paris (CHARCOT et ses élèves) et l'école de Nancy (LIÉBAULT, BERNHEIM), lutte qui n'est pas même près de finir. CHARCOT affirme que l'état caractéristique de l'hypnose ne peut être provoqué que chez un certain nombre de personnes à prédisposition nerveuse et par des manipulations spéciales; l'école de Nancy au contraire soutient que cette prédisposition nerveuse spéciale n'est pas indispensable, que chaque individu est susceptible d'être mis en „hypnose" et que cette hypnose est provoquée exclusivement par la soi-disant suggestion (fixation dans l'esprit). Pour autant que je puisse passer en revue la littérature étendue que comporte cette question, pour autant que mon expérience propre, non très étendue il est vrai, mais acquise d'une façon tout à fait personnelle, m'y autorise, je me range avec conviction et sans hésitation du côté de BERNHEIM, quand il proclame la suggestion comme le moyen par excellence pour provoquer l'hypnose. Mais je crois devoir me ranger plutôt du côté de CHARCOT et approuver sa thèse quant au nombre relatif de personnes susceptibles de suggestion hypnotique et posthypnotique.

Il en est de l'hypnose comm ... énomène de la nature; elle dépend de conditions dét ... donc les conditions essentielles qui sont dan ... s du sommeil hypnotique, qu'on est ... causale?

Ce sont naturellement des états d'esprit spécifiques, mais nullement rares. La première condition exigée est une attention parfaite de l'individu à hypnotiser pour tout ce que l'hypnotiseur exige de lui. Là où la volonté ou le pouvoir de concentrer son attention fait défaut, l'hypnose ne réussit guère, ce qui ressort, entre autres, de ce fait que la plupart des aliénés sont inhypnotisables. Ensuite l'individu à hypnotiser doit avoir la foi, il doit avoir confiance dans la réalisation des phénomènes attendus. Il ne lui faut ni superstition, ni „crédulité", mais il lui faut la bonne foi; il ne doit pas nourrir de sentiment de défiance et l'on ne peut pas être assez sur ses gardes pour ne pas donner lieu en sa présence à faire naître ce sentiment. A ces conditions il pourra être hypnotisé; mais pour obtenir des effets thérapeutiques, il faut en troisième lieu qu'il ait l'espoir, qu'il soit bien dans l'expectation de se voir délivré de cette façon de son mal physique. Au moment où le patient, en concentrant son attention, se fatigue de plus en plus, la foi et l'espoir mettent l'imagination en branle et les idées qu'on lui aura suggérées durant l'hypnose pourront donner lieu à la guérison. Mais vous me direz: ce ne sont là que des principes généraux et nous désirons savoir comment nous devons nous y prendre en pratique pour soumettre quelqu'un au sommeil hypnotique?

Vous avez le droit d'exprimer ce désir. En effet, les diverses méthodes employées à provoquer l'hypnose ne doivent pas plus être ignorées des médecins que les méthodes par lesquelles on applique l'électricité en vue de ses effets curatifs. Eh bien! vous pouvez mettre votre patient en état de sommeil nerveux, en hypnose, de la manière la plus diverse. C'est probablement en cette occasion seule que le proverbe „Tous les genres sont bons, hors le genre ennuyeux" ne trouve pas son application. Car c'est tout juste l'ennui, la fatigue, qui font suite à la concentration de l'attention sur un point unique, qui constituent le côté essentiel de toutes les méthodes. Il faut avant tout mettre le malade dans un milieu bien choisi et tranquille, dans une chambre plus ou moins obscure, où rien ne détourne ses pensées. On peut alors lui mettre en main l'un ou l'autre objet brillant et le prier de fixer ce dernier; on peut l'inviter à tenir les regards fixés sur des miroirs tournants dans le genre de ceux que le prof. LUIJS fit figurer à l'exposition générale de Paris en 1889; mais on peut aussi atteindre son but d'une manière bien plus simple, sans aucun objet, sans „hocus pocus". Faites des „passes magnétiques", des mouvements toujours répétés de la même façon le long du corps du patient, sans le toucher, ou bien fixez raidement l'individu et invitez-le à regarder également le blanc de vos yeux; ou bien faites-lui fermer les paupières dès le début et tâchez de le convaincre

qu'il va dormir, ou, en d'autres termes, suggérez-lui le sommeil. C'est ce dernier point qui présente la plus grande importance: dites, redites, et répétez encore sur un ton calme, ferme et convaincu, que le patient s'endormira insensiblement. Dites, pendant que vous le fixez ou que vous lui prenez le pouls, qu'il sent probablement déjà une certaine fatigue, une sensation de lourdeur et de somnolence envahir son organisme, que ses paupières vont bientôt vaciller, s'occlure etc. Et quand alors, chez l'un plus tôt que chez l'autre, la fatigue se montre réellement et que les paupières commencent à se fermer, dites au patient qu'il ne peut tenir les yeux plus longtemps ouverts et fermez les paupières par une douce pression. C'est alors qu'est arrivé le moment propice pour commander, dirai-je, le sommeil et pour suggérer, après quelques moments d'attente, toutes les idées qui ont pour but d'amener des modifications avantageuses dans les symptômes morbides.

Bernheim et Moll affirment que, par ces manifestations et suggestions, et d'autres du même genre, sur cent personnes vingt environ peuvent être mises en hypnose profonde; 40 présentent un sommeil d'intensité moyenne, 15 un sommeil superficiel et enfin 20 à 25 restent entièrement réfractaires. La justesse de ces pourcentages me paraît contestable, moins quant au nombre de réfractaires, qui me semble estimé trop bas, que quant au nombre d'individus susceptibles d'une hypnose profonde, qui me semble d'une estimation trop élevée. Le *1^{r} degré de l'hypnose*, le sommeil superficiel, rappelle surtout l'état de fatigue, qui fait suite au travail chez l'individu bien portant et qui précède le sommeil physiologique. Ces personnes comprennent tout, gardent la conscience, mais ressentent une impression de calme et de repos, combinée à celle de fatigue. Leur volonté est intacte; elles se réveillent aussitôt et prétendent, après réveil, ne pas avoir dormi. Dans le *2^{d} degré*, la volonté n'est plus intacte. Dans cette période, stade de *catalepsie*, comme Charcot l'a appelé, le bras soulevé par la médecin ne retombe plus, il existe de la flexibilité cireuse. Le sommeil n'est pas profond, mais il existe d'une façon incontestable, quoique l'hypnotisé comprenne encore les paroles qu'on lui adresse. Si on lui souffle légèrement sur la figure ou qu'on lui ordonne d'une manière apodictique de se réveiller, on remarque parfaitement à la manière dont par ex. il se frotte les yeux, se dégourdit, qu'il a sommeillé ou dormi. Et cependant il se souvient de tout ce qui vient de lui arriver. Dans les *stades plus avancés*, de *léthargie*, de *somnambulisme*, les mouvements volontaires se perdent partiellement ou totalement; l'hypnotisé est susceptible de manifester les diverses *hallucinations* sensorielles qu'on veut lui suggérer; il peut
les yeux ouverts. Au réveil la conscience de ce

pendant l'hypnose est abolie et dans les degrés les plus intensifs de l'hypnose, on peut provoquer chez ces individus des *suggestions posthypnotiques* c. à. d. qu'on peut leur suggérer des idées, des actes à exécuter plus tard, en dehors du sommeil hypnotique, sans qu'ils se rappellent la cause et la date de la suggestion de ces idées.

Peut-on se convaincre facilement et clairement de la production, par suggestion, dans l'état hypnotique, de modifications organiques matérielles? Cela peut se réaliser strictement pour autant que ces modifications aient des rapports avec le calibre des vaisseaux et l'état d'excitabilité des nerfs vasculaires. Il n'y a rien de plus facile que de suggérer durant l'hypnose au malade l'image d'un froid intense, de voir naître sous cette influence de la chair de poule et une pâleur générale; de provoquer par suggestion en un endroit déterminé de la congestion, de l'hyperémie. Mais, à côté de ces modifications matérielles produites pendant l'hypnose, on en peut voir apparaître de pareilles par la soi-disant suggestion posthypnotique. A preuve la douleur diminuée, levée ou transférée après réveil; la surexcitation ou le ralentissement fonctionnels (fréquence du pouls, contractions intestinales, menstruation, etc.).

Permettez-moi, Messieurs, pour vous faire apprécier ces phénomènes, d'appeler pour un moment votre attention sur un des faits bien connus, qui se présentent dans le cours normal de l'existence. Vous savez que lors du passage de l'état de veille à l'état de sommeil, l'on est dans les meilleures dispositions pour imprimer dans son cerveau des idées fixes. On est alors susceptible, comme l'on dit, *d'autosuggestion*. Si par ex. au moment où nous allons nous coucher nous avons l'idée bien arrêtée de nous éveiller et de nous lever le matin à une heure déterminée, il ne s'agit d'autre chose que d'une autosuggestion. Si au moment du coucher, nous songeons constamment et sérieusement à l'heure du lever, il est tout à fait certain que cette idée nous conduira au réveil à l'heure en question. Voilà une expérience vieille comme le jour. D'autre part, durant le cours de la journée, on pourra se proposer de se lever à temps le lendemain matin et cependant ne pas se réveiller, si l'on n'en a pas renouvelé le ferme propos au moment même de se mettre au lit. Personne ne verra dans cette autosuggestion un fait étonnant; on la compte plutôt comme un phénomène appartenant à la marche normale des choses. Si donc nous pouvons au moment du coucher nous suggérer à nous-mêmes une idée, qui, à un moment déterminé, conduit à une modification importante de notre organisme, nous comprendrons facilement que, sous des conditions identiques, nous pourrons fixer dans l'esprit des autres des idées suivies de modifications organiques d'égale importance. D'ailleurs qui de nous ignore la sus-

ceptibilité de l'âme humaine pour la suggestion? La *suggestibilité* est dans la vie sociale le levier qu'utilisent sans cesse les professeurs et éducateurs, les généraux et orateurs, les tribuns fanatiques et les prédicateurs, pour solliciter des actes.

Quant aux effets thérapeutiques de la suggestion et de l'hypnose, ils existent indubitablement chez les individus hypnotisables. On peut les constater aisément dans une série d'affections chroniques, accompagnées de sensations anormales, de douleurs, de parésie, d'une diminution d'action de certains appareils d'inhibition etc... La *sciatique*, par exemple, se trouve souvent fortement amendée; on doit ici suggérer la diminution de la douleur; on suggère au patient une élévation de température de plus en plus forte du membre, la disparition de la douleur parallèle à cette augmentation de température. L'hypnose a souvent aussi une influence favorable sur *l'énurèse nocturne* du jeune âge; elle agit en activant la fonction des appareils qui servent normalement à la constriction de la vessie. On fixera dans l'esprit du patient hypnotisé l'idée de l'impossibilité où il se trouvera désormais d'uriner dans le lit, de la nécessité de s'éveiller dès que le besoin d'uriner se fera sentir. Pour vous fournir un dernier exemple de l'intervention vraiment active des suggestions faites à des individus sensibles durant l'hypnose, nous vous citerons la constipation chronique (FOREL). On suggère au patient que chaque jour il aura à satisfaire utilement le besoin de la défécation à une heure fixe, après avoir durant l'hypnose exercé chez lui certaines manipulations abdominales et lui en avoir représenté l'action infaillible sur la défécation.

Nous avons à peine besoin de vous dire qu'il serait contraire au but de ces leçons de vous faire passer en revue tous les détails de la thérapeutique hypnotique. Nous n'avons en vue d'autre but que de vous initier à la portée générale des remèdes psychiques. Nous pourrions donc bien nous y être attardé déjà trop longtemps. Cependant la grande actualité du sujet nous oblige de toucher encore à certaines questions, qui s'y rattachent. Peut-on à l'heure actuelle — permettez-nous de poser d'abord cette question — donner des indications précises pour l'application de l'hypnose? Existe-t-il aussi des contre-indications?

Il faut poser avant tout la condition que ce mode thérapeutique soit et reste l'apanage exclusif du médecin praticien. Une expérience personnelle acquise durant ces dernières années nous conduit à formuler l'opinion que la spécialisation, qui donne tant de garanties pour les progrès scientifiques et thérapeutiques dans la manipulation journalière des instruments spéciaux servant à l'oculistique, à l'otiatrie, la laryngologie, la gynécologie etc. est aussi d'u
incontestable dans le traitement hypnotique. Pour ne

compris, ajoutons-y que le médecin ordinaire, que le médecin de famille ne pourra jamais se soustraire à faire ce traitement lui-même, du moment où on le désire. Le traitement hypnotique n'exigeant pas de stage spécial, chaque médecin doit être, de par son métier, assez psychologiste pour pouvoir mettre en pratique cette thérapeutique psychique spéciale. Ce n'est que de cette façon qu'on pourra parer aux abus. Jamais on ne devra provoquer le sommeil hypnotique pour des besoins et des représentations, qui ne ressortent pas du domaine de la thérapeutique. On ne devra surtout provoquer de suggestions posthypnotiques à ceux qu'on aura placés dans l'état de la fascination somnambulistique que dans un but curatif. Quoique en effet, à notre avis, il n'y ait pas de raison suffisante pour admettre que durant le sommeil hypnotique on puisse amener le patient à accomplir des actes manifestement contraires à sa conscience morale et capables de le transformer en un être dangereux pour son semblable, nous ne voyons pas non plus qu'il puisse germer dans le cerveau d'un praticien honnête l'idée d'exploiter cet affaiblissement nerveux d'un ordre spécial à un but autre qu'au bien de son patient. Nous nous opposons sévèrement, au même titre, à tout genre de représentations publiques. Pourrait-il jamais entrer dans l'intention d'un médecin d'exécuter devant un auditoire nombreux de profanes ses traitements à l'arsenic, au protoxyde d'azote, à l'électricité? L'hypnotisme entre donc exclusivement dans le champ d'action de la thérapeutique. Mais ici se pose la question: quand devra-t-on appliquer cette thérapeutique psychique? Quand devra-t-on y renoncer? On ne possède pas, que nous sachions, des indications et des contre-indications nettement circonscrites. Nous ne partageons pas non plus l'opinion de ceux qui admettent que cette méthode de traitement trouverait avant tout son application chez les neurasthéniques et les hystériques. Nous le croyons d'autant moins que ces individus, par leur faiblesse psychique, sont rendus souvent moins aptes à concentrer leur attention. Nous croyons aussi de notre devoir de signaler le danger qu'on court, dans l'application de cette méthode symptomatique par excellence, de s'égarer dans les sentiers de l'empirisme le plus brutal; le danger de se laisser séduire par la facilité de conjurer un symptôme isolé, de négliger ainsi la recherche de la relation des phénomènes, et avec le manque de diagnostic, de ne plus estimer à sa juste valeur ou d'abandonner bénévolement, au grand préjudice du patient, l'indication causale. Nous nous voyons enfin obligé de vous faire connaître encore une cause d'erreur, qui entoure le jugement à porter sur les effets obtenus durant et après l'hypnose, et qui est due à l'automatisme et à l'obéissance passive des malades. Ceux-ci recourent volontiers à une

„pia fraus" et rendent ainsi extrêmement difficile et même impossible au médecin le fait de décider si les sensations, les phénomènes et les actes suggérés sont exclusivement l'effet de son intervention ou s'ils sont simulés par le malade pour plaire à son médecin. Mais, si nous faisons abstraction de tout ce qui précède, il nous semble qu'on peut poser l'indication de l'hypnotisme partout où, chez des individus susceptibles de sommeil hypnotique et de suggestion, il existe depuis longtemps des sensations anormales, des névralgies, des parésies, des arthropathies chroniques, etc... et où d'autres remèdes ont échoué. De plus l'hypnotisme lui-même possède encore un effet suggestif dans un autre sens. Le patient comprend que le médecin s'est imposé une tâche difficile; il est frappé de la longanimité et du dévouement, avec lesquels le médecin s'occupe de lui seul, durant un temps relativement long, et du fait qu'il paie de toute sa personne pour amener la guérison; le contraste avec l'intervention habituelle du médecin, se réduisant d'ordinaire, pour toute participation à l'oeuvre curatrice, à la prescription de médicaments ou d'un régime, lui fait encore plus apprécier ces plus amples sacrifices. La confiance du malade vis-à-vis du médecin devient de ce chef si sincère et si intense, qu'à elle seule elle suffit pour accélérer le rétablissement.

Du reste nous regardons comme non motivée l'accusation portée contre l'hypnose: qu'elle est capable d'exercer une funeste influence sur la volonté propre du patient, de troubler chez lui le sentiment de son individualité. Au contraire en produisant le sommeil hypnotique le médecin n'a qu'un seul but: c'est d'affermir la volonté de son malade et de lui suggérer des idées capables d'augmenter l'influence de ses appareils d'inhibition. Or, à notre avis, jamais, au grand jamais, il ne peut être question, nous vous le disions déjà, de l'application du sommeil hypnotique à un autre but que l'indication thérapeutique. Il nous semble douteux que l'hypnose soit appelée à remplir un rôle prépondérant dans la thérapeutique usuelle. Il existe actuellement déjà des signes qui nous permettent de conclure que la vogue de la thérapeutique hypnotique commence à baisser. Le caractère éminemment symptomatique de ce mode thérapeutique, la grande difficulté d'écarter les nombreuses sources d'erreurs, de fraudes et d'illusions, à côté des effets brillants obtenus de ci de là dans cette voie, nous expliquent suffisamment les fluctuations de l'estime, dont a joui et dont jouit encore la méthode. Quant aux *contre-indications* à faire valoir contre l'hypnose, il faut, à notre avis, considérer comme telle une certaine faiblesse des fonctions psychiques, voisine de la psychose.

Encore une question pour finir: Le sommeil hypnotique peut-il être identifié avec le sommeil naturel? Braid établ[illegible] [illegible]ction

évidente. Dans le sommeil naturel l'esprit, au moment du coucher, s'occupe toujours de plusieurs objets et s'en désiste aussitôt; dans le sommeil hypnotique il existe une concentration d'attention provoquée par l'hypnotiseur, armé de ses passes. BERNHEIM n'attache pas une grande importance à cette différence. Pour ce qui nous regarde, nous nous rangeons volontiers à l'avis de BRAID. D'après notre manière de voir, le sommeil naturel n'est pour ce motif nullement utilisable dans le même but que le sommeil hypnotique; l'individu qui dort n'est probablement pas du tout susceptible de prendre les suggestions qui lui sont octroyées par la voix d'une autre personne, tandis que chez l'hypnotisé la suggestibilité en général et celle en particulier pour des idées que lui impose l'hypnotiseur, est énormement accrue. Dans le sommeil naturel il ne peut nullement être question d'un rapport entre le dormeur et celui qui lui adresse la parole durant ce sommeil.

Un remède psychothérapeutique d'une valeur inappréciable qu'on peut ranger à côté de la suggestion à l'état hypnotique ou mettre en opposition avec elle, c'est la *suggestion à l'état de veille.* On doit considérer comme curieuses, mais parfaitement explicables, les guérisons obtenues au moyen de ce procédé suggestif par des médecins en renom. Ceux-ci, connus partout pour leurs traitements spéciaux et consultés par une foule de malades, se présentent comme des personnalités conscientes de leur savoir et parviennent à imposer la confiance. J'en ai vu ordonnant d'une voix forte et avec un regard perçant aux paralytiques de marcher et les paralitiques marchèrent, parce que le docteur leur avait dit qu'ils savaient marcher. C'est une suggestion et rien qu'une suggestion, quand vous certifiez à votre patient, souffrant d'une maladie plus au moins organique, qu'il se remettra et qu'après cette affirmation il se sent mieux, plus fort et plus dispos. Ici, comme ailleurs, l'attention, la foi et l'espoir combinent leur effet dans l'âme du malade pour amener cette amélioration, et ce mieux est d'autant plus caractérisé que le malade s'est imposé plus de sacrifices pour aller consulter le docteur ou professeur universellement renommé.

Le médecin qui ne sait pas faire un usage propice de cette foi, de cette confiance, qui est trop peu psychologiste pour en imposer à son client, perd, au grand détriment de lui-même et de ce dernier, le bénéfice de ce grand levier capable d'opérer une guérison temporaire et même durable. La grande puissance de la suggestion ressort, entre autres, d'une communication faite, je crois, par RICHET et qui m'est encore bien présente à l'esprit.

Un des cliniciens de Paris avait dans son service une hystérique clouée sur son lit depuis des années par l'anesthésie et la paralysie. Un beau matin il examine encore une fois avec soin la malade,

décide ensuite, de concert avec son assistant, de la médication à instituer, mais à voix si claire et si forte que la malade peut tout entendre. Il dit en hochant la tête: „il existe un dernier remède mais il est si dangereux que j'ose à peine l'administrer; mais osez-vous, dit-il en s'adressant à la malade, tenter l'expérience, je suis néanmoins prêt à vous prescrire les pilules fulminantes. C'est notre dernière ressource et un remède ultra-énergique". La malade se déclare tout disposée à le prendre. On prescrit quatre pilules dont elle en prendra une au maximum dans la journée. Le lendemain la malade est ressuscitée; son désir de guérir et sa foi dans l'effet miraculeux des pilules avaient été si intenses que, raconte-t-elle en hésitant, elle avait pris deux pilules au lieu d'une. Ces pilules étaient composées, notez-bien, exclusivement de mie de pain; peu après elle avait ressenti une sensation comme si elle eût été frappée de la foudre et depuis ce moment elle s'était sentie tout à fait rétablie.

Il nous serait facile de vous exposer encore bien des anecdotes tout aussi authentiques, arrivées ici ou ailleurs, et il nous vient presque l'envie de vous décrire en quelques traits l'étonnante guérison qu'opéra BOERHAAVE à l'orphelinat de Katwijk; mais le seul exemple précité vous a suffisamment convaincus de la signification de la suggestion à l'état de veille.

Concluons en constatant que la suggestion est un des leviers les plus importants dans la pratique médicale et que la floraison, dont jouissent presque toujours les nouveaux médicaments et les nouvelles médications, est due pour une grande partie à la suggestion des praticiens et des malades.

TROISIÈME CONFÉRENCE.

Thérapeutique somatique.

Remèdes physiques. Chaleur; hydrothérapie et balnéothérapie. Electrothérapie, métallothérapie, magnétothérapie. Lumière. Pression atmosphérique; pneumatothérapie. Climatothérapie.

Remèdes mécaniques. Massage. Orthopédie, thérapeutique chirurgicale.

Remèdes chimiques. Pharmacologie. Signification de la pharmacodynamique comme science biologique spéciale et comme subdivision de la thérapeutique. Pharmacothérapie.

Division de la pharmacothérapie en générale et spéciale.

Messieurs. En regard de la psychothérapie il nous faut placer la *somatothérapie*. Elle place l'organisme ou des parties déterminées de celui-ci d'une façon directe dans des conditions matérielles autres; elle fait usage des forces et des agents que lui fournit le macrocosmos pour modifier l'état du corps. Les moyens, les remèdes, qu'elle emploie, comportent le mieux une division d'après leur origine. C'est ainsi que nous appliquons des *remèdes physiques*, quand nous faisons, dans un but curateur, agir sur l'organisme les forces naturelles du monde extérieur; des *remèdes mécaniques*, quand nous usons de facteurs mécaniques; des *remèdes chimiques*, quand nous utilisons des substances ou des mélanges de substances douées d'affinité chimique.

Arrêtons-nous d'abord quelques instants aux remèdes physiques. Les forces physiques: la chaleur, la lumière, l'électricité, etc..., ces agents stimulants qui se trouvent dans l'univers et dont il serait inutile de vous faire remarquer la grande signification qu'ils affectent dans les processus vitaux, nous les employons pour obtenir des effets thérapeutiques, quand nous instituons les soi-disant *traitements physiques*. Signalons d'abord la *chaleur* — le mouvement moléculaire inhibé – dans ses deux variétés extrêmes de forme, par lesquelles elle se manifeste à l'homme: le chaud et le froid. Pour des raisons faciles à saisir, surtout pour qu'on puisse à volonté disposer de tel degré de température qu'on souhaite, on se sert avant tout de l'eau comme véhicule de la chaleur. Tout le système

des cures par l'eau, des effets thérapeutiques à obtenir par l'eau froide, de *l'hydrothérapie*, repose presque exclusivement sur la connaissance de l'influence exercée par le chaud et le froid sur notre enveloppe cutanée. Si l'on comprend avant tout sous le nom *d'hydrothérapie* la cure par l'eau froide, on doit cependant considérer comme ressortissant d'elle la connaissance des effets thérapeutiques que l'on peut obtenir au moyen de l'eau de source indifférente — c'est-à-dire ne différant qu'insensiblement dans sa composition de l'eau de pluie ou de l'eau distillée, mais possédant une température variable — et de son action sur l'enveloppe cutanée de l'homme. Sur ce terrain se rencontrent la *balnéothérapie*, qui enseigne les effets curatifs des diverses eaux de source et eaux minérales, servant à l'usage des bains et différant nettement de l'eau distillée par leur composition chimique, et *l'hydrothérapie.* Il est hors de doute que dans l'action des *bains* comme agents excitants des téguments, la constitution chimique des eaux joue un rôle accessoire et que le degré de température ou l'excitant thermique peut revendiquer la part du lion dans l'effet curatif. On utilise encore la chaleur sous forme *d'air chaud* et de *vapeur d'eau* dans les bains turcs, écossais, romains; le froid sous forme de *glace* et *d'air atmosphérique froid.* La connaissance des effets thérapeutiques à obtenir dans cette voie se range pour la plus grande part à son tour dans l'hydrothérapie et la balnéothérapie.

J'ai à peine besoin de vous faire remarquer la grande importance dévolue à *la lumière* dans les processus vitaux des animaux supérieurs et inférieurs. Néanmoins dans la thérapeutique la lumière n'a pas encore pu obtenir la signification d'un agent curateur spécial. Nous connaissons cependant l'influence sédative exercée par la lumière tempérée dans les cas d'affections morales et nerveuses, dans les maladies graves et chez les épuisés; nous savons que le séjour fréquent à l'air de la campagne agit comme un moyen salutaire pour activer les échanges organiques et cela encore par l'influence manifeste de la lumière; nous avons conscience du fait qu'on peut obtenir chez les déséquilibrés moraux et les aliénés des effets thérapeutiques au moyen des différentes couleurs.

A côté de la chaleur, c'est *l'électricité* qui constitue l'agent physique le plus utilisé et le plus usuel. Toutes les formes sous lesquelles le courant électrique se manifeste, *l'électricité statique*, *galvanique* et *faradique* ou induite, sont tenues en grand honneur par le corps médical. La science électrothérapeutique constitue un des chapitres de la thérapeutique les mieux travaillés; il est cultivé avec soin et prédilection par une foule de savants éminents. Abstraction faite de la part qui revient à la suggestion dans le *traitement électrothérapeutique*, nous pouvons signaler les altérations de la sen-

sibilité, de la motilité, de la nutrition des muscles, le ralentissement des échanges organiques, comme autant d'états pathologiques dans lesquels l'emploi de l'électricité se montre comme un remède énergique.

Permettez-moi de vous dire, en même temps, quelques mots seulement de la *métallothérapie* et de la *magnétothérapie*. La métallothérapie est la méthode qui tâche de guérir les altérations de la sensibilité cutanée — les anesthésies, les analgésies, — par l'application de plaques métalliques (cuivre, zinc, or, argent) au lieu même de la lésion. Elle a été conçue dans tout son ensemble par le médecin français Burq. Lors de son apparition, cette doctrine à été rejetée de toutes parts. L'indolence qui est l'apanage de l'esprit humain et qui, par crainte de la nouveauté, par pure néophobie, ne se gêne pas de nier des faits, qui, à un moment donné, ne se rangent pas facilement dans le cadre de nos connaissances, a été ici encore une fois cause qu'on refusa tout crédit, durant environ trente ans, aux communications de Burq. Nous savons aujourd'hui que sa doctrine a une valeur réelle et qu'on peut influencer les sensations générales et spéciales de la peau par l'application de plaques métalliques de divers calibres en des endroits déterminés; que la grenouille, aussi bien que l'homme susceptible de suggestion, montre sous cette influence des changements de la sensibilité cutanée (Vierordt Jr.). Pour expliquer ces phénomènes, force nous est d'admettre, toute suggestion exceptée, de véritables modifications matérielles, une influence exercée par la température et la pression du métal et la naissance d'un courant électrique (Eulenburg) dû au contact du métal avec la peau humide, courant très faible, mais cependant galvanométriquement constatable.

Nous ne pouvons provisoirement dire la même chose de la *magnétothérapie*. On ne peut mettre en doute ce fait que la présence de forts aimants, entièrement ouverts, à une certaine distance d'une extrémité paralysée ou insensible, dans le lit du malade, puissent à diverses reprises dissiper l'insensibilité et la paralysie. J'ai plusieurs fois pu constater cette influence favorable de l'aimant à mon service clinique et le professeur Pel a décrit dans le „Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde" un cas de mon service, où le voisinage de l'aimant amena une amélioration manifeste d'une paralysie „a terrore". Mais personne jusqu'ici n'a pu démontrer l'existence de modifications organiques, déterminées sous cette influence. Au contraire le fait qu'il est totalement indifférent où se trouve le pôle nord et où le pôle sud de l'aimant; d'autre part l'observation faite par Sir W. Thompson qu'un aimant colossal, qui entre ses deux pôles présente assez d'espace pour laisser passer la tête d'un homme adulte, ne provoque absolument aucune mo-

dification dans l'organisme sain, ces deux faits, disons-nous, semblent momentanément prouver que ces modifications matérielles ou bien n'existent pas, ou bien affectent une nature tout à fait autre que celle que nos connaissances des phénomènes du magnétisme doivent nous faire inférer (Herrmann, Kennelly et Peterson). Aussi sommes-nous pour le moment enclin à croire que dans ce cas l'effet curateur n'est que le produit exclusif de l'imagination, de la soi-disant suggestion.

Le *son* n'est pas plus employé comme agent thérapeutique que la lumière. On ne peut cependant nier un certain degré d'influence exercée par la succession de sons harmonieux, par la musique, sur le moral, et, sans aucun doute, on peut à la faveur des sons obtenir d'heureux effets dans les affections morales (*musicothérapie*).

Outre les formes déterminées de l'énergie connues: la chaleur et la lumière, l'électricité et le son, on peut encore utiliser comme remède physique la *pression de l'air atmosphérique ambiant*. Dans les altérations de l'appareil respiratoire, de même que dans certaines maladies du sang et des organes hématopoiétiques, on peut opérer une cure souvent très favorable par un séjour plus ou moins prolongé du malade dans de l'air soumis à une haute ou basse pression. Cette méthode curative physique, qu'on appelle *pneumatothérapie*, utilise des appareils, ayant la forme de gazomètres, munis d'un embout respiratoire, et qui mettent le patient dans la possibilité d'user temporairement d'air comprimé ou raréfié (appareil pneumatique de Waldenburg), ou de grandes cloches métalliques, imitant les cloches à plongeur, où le malade prend place, pendant que l'air y est comprimé sous une pression, qui surpasse la pression atmosphérique: „*chambres pneumatiques*".

Enfin le *climat* fournit au médecin l'occasion de combiner les divers facteurs appartenant aux forces physiques, la température, la sécheresse ou l'humidité, la pression atmosphérique, le mouvement et la pureté de l'air, pour réaliser des effets thérapeutiques. Dans cette partie de notre savoir, qui s'occupe des effets exercés sur l'homme par le climat ou la *climatothérapie*, on décrit en détail et on analyse exactement chacun de facteurs inhérents au climat dans son influence curatrice, mais on tient aussi, avant tout, compte de l'effet salutaire exercé dans certaines conditions sur les malades par leur vie nouvelle, menée loin des préoccupations de la vie habituelle et de la routine de tous les jours.

Toutes ces méthodes physiques de traitement constituent des ressources précieuses entre les mains du médecin expérimenté. Nous pouvons donc jusqu'à un certain point regretter que l'enseignement de ces branches de notre art ne fait pas partout l'objet de cours spéciaux, mais cette lacune peut se comprendre parfaitement et se justifier par la grande étendue des connaissances que vous

avez à vous assimiler, pour satisfaire aux exigences de la loi. Vous devrez néanmoins, dans votre pratique médicale, tâcher de vous mettre au courant des effets thérapeutiques réalisables par ces méthodes physiques et, si vous voulez parvenir à cette fin par une voie non par trop spéciale, j'oserais vous recommander comme guide, entre autres, le livre du prof. ROSSBACH, intitulé „Die physikalischen Heilmethoden" ou le volume spécial, intitulé: „Les agents physiques et naturels", des Leçons de Thérapeutique du Prof. G. HAYEM. Ils vous donneront, sous une forme condensée, une revue de ces différents modes de traitement.

A côté de remèdes physiques il faut ranger les *remèdes mécaniques*. Dans la mise en usage de ces remèdes, dans l'application de ces méthodes de traitement, on soumet des régions différentes du corps à des manipulations prolongées de nature grossièrement mécanique. Nous signalons en premier lieu l'action de frotter et de pétrir, de tapoter et de flageller, action capable de nous ménager des effets thérapeutiques d'une haute signification. C'est cet ensemble de manipulations que notre collègue, le Dr. MEZGER, a élevé au rang d'un système de traitement et qu'il exécute d'une façon si originale, que le prestige de son nom a parcouru toute l'Europe et que maints écrits ont été consacrés à l'étude de son système. Il n'entre pas dans nos vues de vous décrire tous les détails du mode d'action des diverses manipulations spéciales: *massage*, *effleurage*, *massage à friction*, *tapotement*, et de vous dire comment elles peuvent, dans une région donnée, accélérer le courant sanguin et la résorption des liquides parenchymateux par les voies lymphatiques; comment le massage constitue un remède efficace non seulement dans les affections musculaires et articulaires, dans les contusions et les entorses, mais même dans les troubles d'organes internes. Cette méthode de traitement, appelée *massothérapie* (de *μάσσω*, *μάττω*, pétrir) ne peut à son tour être considérée ici qu'à vol d'oiseau, et dans ce coup d'oeil nous ne pouvons manquer de vous faire remarquer que cette méthode, loin d'être une invention nouvelle de l'esprit humain, fut déjà mise en pratique par les Romains et, de temps immémorial, par plusieurs peuplades sauvages.

Ce sont en outre des manipulations grossièrement mécaniques, qui forment la base principale de la *thérapeutique chirurgicale*. Tous les instruments employés dans la chirurgie opératoire conservatrice, orthopédique, les couteaux et les scies, les trépans et les trocarts, les bandes et les attelles, les compressoirs et les tourniquets, les bougies et les cānules trachéales, les corsets et les appareils de soutien, en un mot tout l'„armamentarium" chirurgical ne nous apparaît que comme une longue série de remèdes mécaniques. Séparer ce qui est connexe, réunir ce que de grandes in-

sultes mécaniques d'ordre externe ont disjoint et réparer ainsi le trouble occasionné à l'harmonie fonctionnelle, voilà bien ce qui constitue un des fondements les plus significatifs de la pratique chirurgicale.

Nous arrivons enfin à la derniere classe de remèdes somatiques: aux remèdes *chimiques*, constitués par des substances pures ou par des complexus de divers corps chimiques, provenant d'un des règnes végétal, animal ou minéral. Ces substances sont mises en contact avec l'organisme vivant ou introduites dans le milieu intérieur, à l'effet de guérir. Nous les nommons drogues, remèdes pharmaceutiques, médicaments, *φάρμακα*.

La connaissance des médicaments, dans sa conception la plus large, (dont la vente, dans les Etats bien organisés, est soumise à des lois déterminées et à une réglementation sévère), s'appelle la *pharmacologie*. La *pharmacognosie* de son côté s'occupe de l'origine des médicaments, de leur composition, des moyens de les reconnaître, en un mot de leur histoire naturelle. La *pharmacie* rentre dans cette dernière branche; elle comprend l'étude de la composition chimique des médicaments, des propriétés de pureté qu'ils doivent posséder, de la manière de les préparer et de la forme dans laquelle il convient de les délivrer, pour répondre le mieux au but thérapeutique. Enfin une partie spéciale de la pharmacologie, à laquelle nous donnons le nom de *pharmacodynamie* (*φάρμακον* = médicament, *δύναμις* = force, pouvoir), traite de la puissance d'action des remèdes, de leur pouvoir de faire disparaître des troubles fonctionnels déterminés. La pharmacologie comprend donc la pharmacognosie, la pharmacie et la pharmacodynamie. Nous avons à peine besoin de rappeler à votre souvenir que, dans les Etats bien organisés, le gouvernement a la charge légale d'éditer un traité officiel, qui énumère les médicaments, dont chaque pharmacie doit être approvisionnée, décrit les propriétés qu'ils doivent posséder et signale encore une série de particularités se rapportant aux *φάρμακα*.

Inutile de vous dire qu'ayant charge de vous initier à la pharmacodynamie, nous nous conformerons avant tout au code Néerlandais, à la pharmacopée Néerlandaise, dont la 3e édition a reçu la sanction légale, en 1890. Mais nous ne pouvons cependant restreindre notre horizon au point de passer sous silence une série de médicaments qui à tort sont tombés dans l'oubli et nous ne croirions pas avoir convenablement rempli notre tâche, si, pour la raison susdite, nous n'appelions pas aussi votre attention sur cette foule de nouveaux remèdes, croissant tous les jours en vogue et en nombre, que notre pharmacopée ne mentionne pas.

Nous passons maintenant à l'exposé de la pharmacodynamie proprement dite: de la science des remèdes, à laquelle on applique souvent le nom de thérapeutique, prenant la partie pour le tout. Nous ne saurions mieux définir son but, sa teneur et son caractère qu'en vous disant qu'elle tâche de découvrir les propriétés actives des médicaments par le concours exclusif des méthodes, dont se servent les sciences naturelles. En tout premier lieu elle rassemble des observations au lit du malade, elle tâche de collecter des faits empiriques dûment constatés et puis elle s'efforce d'expliquer ces faits empiriques grâce à l'observation et à l'expérimentation. Elle rejette, à l'heure actuelle de notre développement scientifique, des explications que vous retrouverez dans le système des *signatures*. Elle peut comprendre que dans l'histoire de la science il ait existé un temps où l'on croyait pouvoir faire dériver la vertu médicatrice des drogues de leur forme ou de leur couleur, où l'on expliquait l'action soporifique des têtes de pavot par leur apparence arrondie, conforme à celle du crâne, les effets avantageux de la chélidoine dans l'ictère par sa couleur jaune, l'action styptique du lapis hæmatites par sa coloration rouge de sang. Elle n'attache aujourd'hui pas plus d'importance à ces explications qu'à cet autre mode de vouloir resoudre des problèmes par des périphrases, mode contre lequel MOLIÈRE fit jadis entendre sa critique mordante et qu'il caractérisa si bien de ce trait satirique: „Quare opium facit dormire? Quia est in eo vis dormitiva.“ *Son but est de découvrir le lien causal existant entre la substance introduite dans l'organisme et les effets curatifs*, obtenus en clinique avec la même substance. Le soi-disant „post hoc, ergo propter hoc", le fait d'admettre une relation causale entre deux phénomènes ne présentant qu'une succession chronologique sans apparence d'aucun autre lien, n'appartient pas au domaine de la véritable science. Et cependant en clinique, où par la force même des choses nous devons nous borner à une simple observation de faits, nous en sommes souvent réduits à enregistrer la succession des phénomènes avec une parfaite impartialité. Si alors la succession se reproduit toujours identique sous les conditions les plus différentes, si l'intensité du phénomène attribué au médicament varie régulièrement et proportionnellement à la quantité plus ou moins forte de cette substance introduite dans l'organisme, le fait brutalement empirique devient un fait scientifique et l'existence d'une relation de causalité entre les deux phénomènes atteint par là même un grand degré de vraisemblance. Il ne sera cependant vraiment démontré qu'après avoir été établi par des expériences concordantes. Ce n'est qu'alors seulement, qu'on pourra en fournir l'explication. Pour apprendre à connaître l'existence et la nature de ce rapport causal, hypothétiquement admis, nous devons

pouvoir faire varier et intervertir toutes les conditions expérimentales. La pharmacodynamie est donc une science expérimentale par excellence. Si elle ne s'écarte pas en cela de toutes les autres sous-sections de la grande science médicale, elle appartient, à n'en pas douter, à ces branches de la médecine qui de nos jours sous l'empire de l'expérimentation, exécutée avec logique et esprit de conséquence, ont été largement modifiées dans leur caractère et leur compréhension.

La connaissance des modifications que subit l'organisme vivant, tant de l'homme que des animaux, sous l'empire des substances chimiques est d'une importance majeure, non seulement pour le thérapeute, mais de même pour le physiologiste et le toxicologiste. On comprendra donc aisément que, vu la surabondance de matière, *la pharmacologie expérimentale* tâche de s'élever de plus en plus au rang d'une science biologique, autonome, et qu'elle tend à se séparer doucement et sans violence de la thérapeutique qui représente plutôt une science pratique, employant les substances douées d'énergie chimique dans le but de guérir. Il nous est avis qu'un pareil divorce est désastreux et irrationnel. On ne peut, dans le domaine de la thérapeutique, élever de barrière entre la pratique et la théorie. Et en effet l'étudiant en médecine ne s'applique pas à l'étude de la pharmacologie dans le but d'augmenter l'horizon de ses connaissances biologiques, mais seulement et exclusivement pour se forger des armes et en apprendre le maniement à l'effet de combattre les symptômes de maladie, à l'effet de guérir des malades. La pharmacodynamie est donc une partie de la thérapeutique aussi bien que la psychothérapie, l'électro- et la balnéothérapie, et pour mettre fin à toute mauvaise interprétation et discussion, il est, croyons-nous, de tous points recommandable de suivre le conseil du professeur Kobert et de ne plus parler de pharmacodynamie, mais bien de *pharmacothérapie*. Mais „verba valent usu" et l'on se servira encore longtemps du mot pharmacodynamie pour désigner cette partie de la science médicale qui s'occupe de l'action thérapeutique et physiologique des substances chimiques introduites dans le corps soit malade, soit sain. Cette science ne peut être étudiée exclusivement ni au lit du malade ni au laboratoire, mais, dans cette étude, la pratique et la théorie se joindront constamment dans des conditions telles qu'on évitera une division du travail poussée à l'extrême.

La pharmacothérapie se compose d'une partie *générale* et d'une partie *spéciale*. La partie générale ou la *pharmacothérapie générale traite de l'action des médicaments en général;* la partie spéciale ou la *pharmacothérapie spéciale s'occupe de l'action de chaque médicament en particulier.*

Nous consacrerons, Messieurs, les leçons qui vont suivre à l'exposé de la pharmacothérapie générale.

QUATRIÈME CONFÉRENCE.

Définition du médicament. Influence de la structure chimique des médicaments sur leur action physiologique.

Définition du médicament. Différence et points de contact entre le médicament, l'aliment et le poison. Action du médicament: non action véritable mais résultat de l'affinité entre le médicament et les tissus vivants.

Constitution chimique et physique des médicaments et des cellules vivantes et leur influence sur l'effet physiologique.

Influence de la structure chimique des médicaments sur leur action physiologique. Homologie de la structure chimique et homologie d'action. Substances inorganiques: alcalis, terres alcalines. Relation entre le poids atomique et l'intensité d'action physiologique (loi atomique, BLAKE, RABUTEAU). Expériences de RICHET et BRUNTON. Influence de la valence du corps chimique. Substances organiques. Alcools de la série grasse et de la série aromatique. Composés azotés de la série aromatique. Produits de substitution des radicaux gras. Rôle du chlore dans cette dernière substitution. Alcaloïdes naturels de la série pyridique: groupe de la pipérine et de l'atropine (BUCHHEIM).

Messieurs. En tête de la pharmacothérapie générale doit passer la *définition du médicament.* Comment en effet pouvons-nous bien connaître et saisir l'action des médicaments, si nous ne savons pas ce qu'il faut comprendre par le mot médicament? La réponse à cette question est simple, presque un peu trop simple, direz-vous. Il nous semble en effet impossible de donner ici une autre indication ou définition que celle-ci: on comprend sous le nom de médicament *toute substance ou tout complexus de composés doués d'énergie chimique, mis en contact avec l'organisme animal dans le but de guérir.* Ce n'est pas la nature des substances, ni leurs propriétés physiques et chimiques, mais seulement le but auquel on les emploie, qui sert à les caractériser comme médicaments. Nous ne vous étonnerons donc pas si nous établissons aussitôt, à côté de cette définition, la thèse *qu'entre le médicament, l'aliment et le poison il n'y a guère de différence essentielle.* Ce sont en effet des processus chim

ques, qui lors de l'administration de ces trois principes, servent de base aux modifications déterminées par leur présence dans l'organisme vivant. Une et même substance peut être aliment, médicament ou poison d'après que son introduction dans l'organisme aboutit au résultat soit d'entretenir la fonction normale d'un ou de plusieurs organes, soit de rétablir une fonction troublée, soit enfin d'annihiler, d'une façon temporaire ou durable, cette même fonction.

Peu de mots nous suffiront pour établir la justesse de ces vues sur les rapports entre le *médicament* et le *poison*. Les anciens Grecs désignaient le médicament et le poison par le même mot, φάρμακον; le sorcier ou la sorcière, avec leurs remèdes magiques ou leurs poisons, portaient identiquement le même nom que ceux chargés de la préparation des médicaments. Entièrement convaincue, qu'une *seule et même substance pouvait*, d'après les circonstances où elle était donnée et les doses administrées, servir *comme remède ou comme poison*, l'école hippocratique décrivit avec une indéniable précision les caractères toxiques du veratrum, de la mandragore, de la jusquiame etc., qui représentaient en même temps ses médicaments favoris.

Mais la justesse de la thèse que nous venons d'établir vous semblera probablement soumise à caution quand vous voyez rangés côte à côte d'une part *des aliments* et d'autre part des *médicaments* et des *poisons*.

Les remèdes et les poisons ne sont-ils pas par excellence des corps entièrement étrangers à l'organisme animal? Peuvent-ils dans ce cas servir à entretenir les fonctions normales? Une réponse affirmative à la première et une réponse négative à la seconde question semblent devoir trancher le problème au désavantage de notre thèse susmentionnée. Mais nous croyons, à l'encontre d'un grand nombre d'autres auteurs, pouvoir donner à ces questions une toute autre réponse. C'est un fait incontestable que la plupart des poisons et des médicaments sont constitués de matières chimiques entièrement étrangères à l'organisme animal. Mais pour qu'on puisse déduire de là la conséquence d'une différence essentielle entre les poisons et remèdes d'un côté et les aliments d'un autre, il faudrait fournir la preuve irréfutable de l'innocuité, de la non-toxicité des constituants chimiques normaux de l'organisme vivant et de notre nourriture. Or ce n'est là nullement le cas. Les peptones et l'hémoglobine, les sels de chaux et de fer, les composés de potassium et de magnésium, la glycérine et le sel marin — vous constaterez que je passe sous silence les produits de sécrétion et d'excrétion — tous ces corps se conduisent, en quantités et dans des conditions [illegible] me des substances nettement toxiques. Aussi [illegible] dû renoncer à la défi-

nition de Claude Bernard, qui n'entendait autrefois par poisons que „des substances étrangères à la constitution du sang". On a reconnu le fait que le cachet de la valeur alimentaire de certaines substances ne dépend pas tant de quelques propriétés inhérentes à ces corps que des quantités et de la forme dans lesquelles elles se trouvent dans le sang. Inversément l'on ne peut méconnaître que, sous des conditions déterminées, des substances même étrangères à l'organisme peuvent à leur tour servir à entretenir les fonctions normales. Ne peut-on pas considérer comme une des preuves les plus convaincantes de la valeur alimentaire d'une substance donnée, le fait que l'abstinence amène nécessairement un danger pour la vie? Considérons un moment le cas d'un homme habitué aux boissons alcooliques, d'un mangeur d'opium, d'un morphiniste, d'un arsenicophage. Si l'on supprime brusquement l'usage de cette substance, au fond totalement étrangère à son organisme, mais à laquelle il s'est graduellement habitué autant que l'homme normal à son pain quotidien, l'on voit se manifester une série de phénomènes, qui sont menaçants pour la vie à tel degré qu'on les a considérés et décrits à bon droit comme des symptômes d'inanition. Si nous pouvions nous arrêter davantage à cette question, nous insisterions encore sur les tentatives infructueuses, mises en œuvre par tant d'hommes distingués, antérieurs ou postérieurs à Claude Bernard, pour donner une bonne définition du médicament et du poison. Vous constateriez aussitôt que tous ont échoué surtout parcequ'ils voulaient trouver la clef de l'action des poisons et des médicaments dans une altération fonctionnelle d'un ou de plusieurs organes et que les termes employés forçaient à conclure qu'ils voyaient dans ce trouble fonctionnel un changement qualitatif. Or, l'étude exacte de cette action nous conduit à une toute autre conclusion. Elle nous force à admettre que nous n'avons affaire qu'à un changement quantitatif, à une exagération, à un affaiblissement ou une abolition de fonction. Dans ces conditions il n'est plus question d'une différence essentielle d'avec l'aliment; on peut en effet donner à ce dernier la signification d'une substance, dont l'emploi entretient ou active la fonction d'organes ou de groupes d'organes déterminés et dont la proscription en amène l'affaiblissement ou la perte totale. Au reste nous ferons beaucoup mieux ressortir la justesse de la dite thèse par quelques exemples que par des considérations générales. De ces exemples il ressort *qu'une seule et même substance chimique peut faire office à la fois d'aliment, de poison et de remède.* Nous nous servons comme premier exemple, d'une substance entièrement étrangère à l'organisme, l'acide arsénieux; pour l'autre d'un c faisant partie intégrante de l'organisme vivant, le sel marir

connaissez tous les propriétés toxiques du mort aux rats et par contre vous verrez plus tard combien ce corps constitue un remède précieux contre les affections nerveuses, les altérations sanguines, etc. Pour l'arsenicophage styrien, qui prend tous les jours de faibles quantités de réalgar ou d'orpiment, ce même arsenic remplit totalement le rôle d'un aliment. Il lui doit sa belle peau luisante, son infatigabilité dans l'ascension des montagnes, son humeur enjouée. Le second exemple est emprunté au sel marin. Comme le professeur FORSTER l'a démontré par ses belles expériences sur la privation de chlorure sodique, ce sel forme une substance indispensable à l'organisme animal, mais parallèlement il représente un remède fidèle comme digestif, irritant cutané et diurétique. En outre ce même sel marin devient un poison et met la vie en danger, si on l'introduit en substance ou en solution très concentrée dans l'estomac; il peut même définitivement abolir la vie, si on l'injecte directement dans le sang en solution concentrée et en proportions suffisantes. Il tue les tissus avec lesquels il entre en contact par son pouvoir fortement endosmotique: c'est d'abord, en cas d'injection intravasculaire, le système nerveux central, dont on voit, sous son influence, se perdre la fonction d'une façon si brusque que l'animal succombe dans un temps relativement court. Mais vous pourriez considérer ces *grandes quantités* d'aliments nécessaires pour parvenir à nuire à l'organisme vivant, comme une preuve de différence, sinon essentielle, au moins caractéristique entre l'aliment d'un côté et les poisons et médicaments de l'autre. Mais alors vous rangez d'une façon arbitraire et sans motif valable dans la catégorie des poisons et médicaments toute la série des épices et des condiments, qui jouent un rôle prépondérant dans l'alimentation, qui sont un élément indispensable de la nourriture de l'homme et dont cependant les principes essentiels peuvent, même à faible dose, se montrer nuisibles (par exemple l'essence de moutarde, le poivre, le café avec sa caféine). Vous oubliez que des substances, comme les sels de fer, de magnésium, de calcium, qui sans conteste représentent des éléments constituants normaux de l'organisme, introduites à l'état libre dans le courant sanguin, peuvent, à raison de quelques milligrammes par kilo, tuer un animal. En conséquence de ces faits, cette définition si simple qui appelle *les médicaments ces composés chimiques ou ces complexus de substances chimiques qu'on emploie dans le but de guérir*, paraît la plus acceptable, non seulement par sa simplicité, mais aussi par sa véracité.

A la question de savoir ce que l'on doit entendre par médicament se rattache évidemment cette question un peu plus im-

t *n par l'action d'un médicament?* Ce problème

intéresse à un si haut dégré la pharmacothérapie et la toxicologie qu'il nous faut nous y arrêter durant quelques instants.

Nous employons souvent dans le langage familier des expressions qui ne rendent pas notre intention dans toute sa rigueur. C'est ainsi que nous employons à maintes reprises, prenant l'effet pour la cause, le mot action (actio) là où nous avons réellement et à titre principal en vue l'effet, le résultat (effectus), sensiblement, objectivement constatable. Si nous attribuons à certains remèdes une action hypnotique, sudorifique, nous entendons dire par là qu'après l'administration de ces substances, nous avons vu se produire le sommeil, la transpiration. Mais la cause des modifications survenues dans l'organisme vivant, qui ont engendré l'effet constaté et qui représentent „l'action" véritable, nous ne pouvons les chercher exclusivement dans la substance introduite. Elle repose parallèlement, chose évidente par elle-même, dans l'organisation spéciale du corps vivant qui a été impressionné par cette substance; c'est la présence de cette dernière dans le corps qui a donné naissance à une série de processus et c'est le résultat palpable de ces processus que nous nommons, quelque peu à tort, l'action du médicament. Donnons un exemple, pour mieux faire saisir l'idée. Quand un roi ou un personnage de haut rang visite une commune plus ou moins importante, comme effet opéré par cette visite, on constate un déploiement général de drapeaux, la formation de cortèges, un encombrement exceptionnel dans les rues, une manifestation publique de joie et de gaieté. Le personnage haut placé n'a pas toujours exécuté ni ordonné toutes ces festivités; mais les bourgeois de l'endroit ont mis spontanément la main à l'œuvre soit par amour de jouissance, soit par déférence, et ont cru devoir prouver de cette manière à leur illustre visiteur leur attachement profond. Cette présence a donc agi simplement comme une occasion; le travail véritable, les démonstrations d'attachement sont l'œuvre de la bourgeoisie et il semblerait bien étrange que l'on voulût attribuer à ce grand personnage lui-même l'action d'avoir provoqué des manifestations joyeuses ou des festivités. Dans *l'action du médicament* il n'est non plus question que *d'une série de processus provoqués dans un ou plusieurs organes du corps vivant par la présence de la substance administrée comme remède.* En d'autres termes: nous ne pouvons la considérer comme un *action* que subirait passivement l'organisme, mais comme la *réaction* de ce même organisme vis-à-vis d'un agent de provenance extérieure et cette réaction dépend de l'affinité chimique existant entre cette substance et une ou plusieurs parties constitutives de l'organisme. Nous sommes donc en réalité ic[illegible] sence d'un échange de travail auquel les parties vi[illegible]

nent pas la moindre part active et l'effet final de cet échange, que nous avons l'habitude d'appeler l'action, doit être considéré comme la *résultante de deux facteurs*. Le premier facteur se retrouve *dans la structure chimique et physique du remède employé*, le second *dans la structure chimique et physique*, dans les *propriétés biologiques des cellules vivantes*, qui par l'intermédiaire de leur „milieu intérieur" ont été mis en contact avec le médicament. C'est de ces deux facteurs que dépendra l'apparition d'une réaction de tel organe ou de tel groupe organique et la manière dont la réaction se manifeste.

Non seulement il résulte de ce point de vue général que les propriétés physiques et chimiques sont intimement liées les unes aux autres, mais surtout que l'organisation compliquée du corps des animaux supérieurs, que la structure physique ou plutôt la somme des propriétés physiques intervient à son tour comme cause déterminante. Cet organisme animal supérieur constitue en effet une fédération, un groupement d'états cellulaires spécifiquement différenciés. Donc pour que le médicament, appliqué en l'un ou l'autre endroit de ce grand territoire d'états unis, soit en état d'influencer un ou plusieurs de ces groupements cellulaires particuliers, il faut qu'il puisse pénétrer jusqu'à leur „milieu intérieur" et qu'il parcoure la voie, quelquefois longue et large, qui sépare la porte d'entrée du groupement cellulaire en question. Or le fait de savoir si le médicament pourra, soit rapidement soit lentement, et en faibles ou en fortes quantités, pénétrer jusqu'au „milieu intérieur" et de là jusqu'au protoplasme, est tributaire de propriétés physiques telles que la solubilité, la diffusibilité, l'imbibition etc.

L'étude de l'action du remède en général n'a en elle-même aucun rapport avec la question de savoir si cette action peut engendrer un effet thérapeutique. C'est la connaissance de la réaction du tissu vivant qui constitue le fait principal. C'est donc à raison qu'on a donné à l'action proprement dite la dénomination *„d'action physiologique"*. On laisse à la thérapeutique le soin de faire usage de cette action à sa façon et dans tel but qu'elle voudra.

Nous allons maintenant en tout premier lieu considérer de plus près ces deux facteurs qui dominent l'action physiologique d'un médicament, c.-à.-d. l'échange de travail, de forces vives entre la substance introduite et l'organe réagissant. La structure chimique et physique de la substance introduite doit tout d'abord fixer notre on. Considérons provisoirement d'une façon exclusive la sig- la *constitution chimique des médicaments* par rapport à

leur *action physiologique;* tâchons donc de saisir la relation qui existe entre la constitution chimique de ces substances et la réaction des organes vivants ou des groupes d'organes. Nous croyons pouvoir le mieux atteindre ce but en contrôlant par nombre d'exemples la véracité d'une hypothèse, que nous formulerons de la façon suivante: *des corps chimiques à constitution homologue ont une action physiologique homologue.* Si cette hypothèse se confirme, nous serons naturellement amenés à admettre cette seconde hypothèse: *Des changements minimes dans la structure chimiqne peuvent engendrer des modifications importantes dans l'action physiologique.*

Pour confirmer la justesse de notre première hypothèse, admettant que des corps à constitution chimique homologue présentent une action physiologique homologue, nous croyons en toute première ligne devoir appeler l'attention sur *l'action homologue*, se manifestant dans une direction identique, *des différents sels d'une seule et même substance chimique*, soit simple, soit composée. Il en est ainsi à ce point de vue de la toxicité des différents sels de potassium, de l'innocuité des différentes combinaisons du sodium, de l'action des différents sels des bases alcalino-terreuses, des manifestations opérées par les différents sels des métaux lourds. Ainsi la combinaison du mercure avec l'acide chlorhydrique agit de la même façon que sa combinaison avec l'acide nitrique; les effets du lactate ferreux ressemblent à ceux du sulfate ferreux, etc... Le même principe s'applique encore aux différents sels d'une seule et même base organique. Dans les sels d'alcaloïdes c'est encore le composé basique qui règle l'action. Nous ne voulons citer ici comme exemple que l'action homologue des divers sels de quinine: vous connaissez tous ce fait que l'administration de chlorhydrate, de sulfate ou de valérianate de quinine amène des effets approximativement identiques et il est à peine nécessaire de dire que le même fait s'applique aux différents sels d'autres alcaloïdes.

Mais nous ajoutons aussitôt à ce qui précède qu'il n'y a pas question d'une action parfaitement identique et que vous constaterez l'homologie d'action seulement dans le cas où les différents sels d'une seule et même substance ont pénétré jusqu'au „milieu intérieur" de ces organes ou groupes d'organes, dans lesquels se manifeste la réaction caractéristique pour ces substances. Or, pour parvenir du lieu d'application jusqu'en cet endroit, les divers sels doivent généralement faire bien du chemin. C'est dans ces circonstances que les *propriétés physico-chimiques* variables des divers sels, leur puissance variable de diffusion, de solubilité, leur poids moléculaire, deviennent prédominantes à ce point qu'il semble souvent que l'action des divers sels soit influencée non par leur composant basique mais par le composant acide: acide sulfurique, chlorhydrique,

nitrique. C'est d'autant plus apparent que des composés de différents alcalis etc... appartenant à un même groupe chimique, avec le même acide, possèdent des propriétés physiques identiques. Nous reviendrons de plus près sur cette question quand nous traiterons de l'action physiologique dans ses rapports avec la structure physique.

On a soutenu qu'à tous les membres *d'une seule et même famille chimique*, par exemple aux substances du groupe des alcalis, des terres alcalines, des corps halogènes, revenait une *action de même nature*. En outre l'arsenic, l'antimoine, le phosphore et enfin différents groupes de métaux lourds montrent une concordance manifeste dans leur action physiologique. Cette affirmation renferme un grand fonds de vérité; car l'expérience nous a appris que l'organisme animal réagit d'une manière approximativement identique vis-à-vis des différents éléments constituants d'un seul et même groupe de substances chimiques bien caractérisées, pour autant notamment que ce groupe renferme des substances vraiment actives.

Mais on est allé plus loin et on a formulé l'hypothèse que dans un même groupe l'intensité de l'action physiologique est dépendante du *poids atomique des éléments*. L'anglais BLAKE s'exprima dans ce sens déjà en 1841, et en 1867 le docteur RABUTEAU établit l'hypothèse que dans un seul et même groupe de corps anorganiques l'énergie physiologique, l'intensité de l'activité toxique est en rapport direct avec le poids atomique et en rapport inverse de la chaleur spécifique. BLAKE appuya surtout son hypothèse sur des considérations générales, tandis que RABUTEAU crut posséder des faits capables à tel point de soutenir la justesse de ses vues, qu'il osa parler d'une „loi atomique''. Le premier fait, appelé à son secours, était emprunté à la découverte remarquable établissant que les sels de potassium ont une action plus intense et une toxicité plus grande que les sels de sodium, alors que les poids atomiques du potassium et du sodium sont entre eux comme 39 est à 23. Il y ajouta des faits se rapportant à des sels de calcium et de baryum d'un côté, de sélénium et de tellure de l'autre côté. Il regarda les sels de calcium comme quasi dépourvus de toxicité, les sels de baryum comme très toxiques; or leurs poids atomiques sont dans le rapport de 40 à 137. Le soufre est apparemment inoffensif, le sélénium est toxique, le tellure éminemment toxique et leurs poids atomiques sont 32, 74,5 et 128,28. De ces faits isolés il conclut à l'hypothèse que l'intensité de l'action physiologique de tous les métalloïdes et métaux s'accroit en rapport direct avec leur poids atomique.

C'étaient donc des faits grossiers que RABUTEAU avait
Personne jusqu'ici n'a démontré que l'action
sels de potassium et celle des sels de sodium sont

métaux appartiennent, sous le rapport physiologique, à un groupe unique. Il est complètement inexact que les sels de calcium ne sont pas ou presque pas toxiques. Si d'autre part on s'adresse à un groupe qui renferme des substances à action physiologique homologue, qui constitue en même temps un groupe nettement caractérisé et étroitement circonscrit au point de vue chimique, comme c'est le cas pour le groupe du phosphore, de l'arsenic et de l'antimoine (poids atomiques respectifs 31, 75, 128), la fausseté de l'hypothèse se démontre aussitôt on ne peut plus clairement. En effet, dans ce groupe le corps qui possède le plus faible poids atomique, le phosphore, est en même temps le plus toxique. Enfin les faits cités par Rabuteau étaient insuffisants, parce qu'il n'avait pas tenu compte, dans la détermination de la toxicité, du poids de l'animal, c'est-à-dire qu'il ne fixa pas exactement la quantité de substance nécessaire pour tuer un kilo du poids de l'animal. Des expériences ultérieures ont conduit à une interprétation des faits tout à fait autre, disons même diamétralement opposée. Cela est surtout vrai depuis que Husemann a mis au jour la toxicité du lithium, ce corps à poids atomique si faible, et qu'il a démontré ainsi une fois de plus l'inconsistance de l'hypothèse atomique, même pour ce qui regarde les alcalis. C'est surtout à Ch. Richet, que nous devons des faits exacts et comparables, se rapportant à cette question. Il détermina, par une série d'expériences sur les divers animaux, la toxicité relative des différents métaux alcalins, c'est-à-dire la quantité des divers chlorures de lithium, de potassium, de rubidium, administrés par la même voie (injection sous-cutanée), nécessaires pour déterminer la mort d'un kilogramme d'animal. Le résultat de ses expériences est en opposition directe avec l'hypothèse de Rabuteau; l'intensité de l'action physiologique ou toxique parut la plus développée pour les substances à poids atomique le plus faible. De sa longue série d'expériences instituées sur des limaçons, écrevisses, poissons, pigeons, cobayes et lapins, et dans lesquelles il tint compte de toutes les influences extérieures capables de modifier le résultat final, il put déduire le tableau suivant, où, à côté de la dose minimale nécessaire pour tuer un kilogramme d'animal, est cité le poids atomique de l'alcali toxique.

Tableau I.

	Minimum de dose mortelle en milligrammes.	Poids atomique.
Li.	100	7
Ka.	486	39
Rb.	1022	85

Le rapport des poids atomiques du lithium et du potassium est de 1 à 5; le rapport des minima de dose mortelle ne dénotait pas trop grande différence (1: 4,86). La dose mortelle du rubidium (1022) paraît aussi être double de celle du potassium (486), de même que le poids atomique. RICHET a continué plus tard les mêmes recherches avec les iodures et les bromures des mêmes métaux alcalins et il a comparé entre eux et avec ceux figurant dans le tableau I les minima de dose mortelle obtenus (toutes les conditions extérieures, la température etc... étaient autant que possible les mêmes). Afin de contrôler les résultats, il a divisé les chiffres obtenus par le poids atomique. Si l'hypothèse formulée avait la valeur d'une véritable loi, le dividende dans tous les cas aurait été le même. Or ce ne fut pas là le cas, comme nous l'apprend le tableau suivant, qui nous représente le soi-disant minimum atomistique de dose mortelle de différentes combinaisons de métaux alcalins, toxiques pour les animaux supérieurs.

Tableau II.

	Li.	Ka.	Rb.	Moyenne.
Chlorures	0.0152	0.0128	0.0116	0.0134
Bromures	0.0139	0.0119	0.0084	0.0114
Iodures	0.0121	0.0095	0.0079	0.0079
Moyenne . . .	0.0143	0.0114	0.0093	0.0115

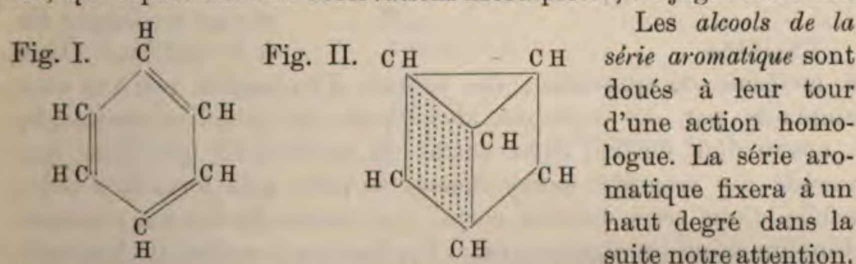
Il ressort donc de ce tableau qu'il s'agit dans ces conditions de rapports bien compliqués. Si dans un seul et même groupe l'intensité de l'action toxique et mortelle est en général inversement proportionnelle au poids atomique de l'élément chimique, les combinaisons salines qui ont un poids moléculaire plus élevé, les molécules plus lourdes, paraissent en tous cas plus toxiques que les molécules plus légères. C'est donc *le poids moléculaire*, dont l'importance est préponderante, et si tel est le cas, c'est parcequ'il domine, comme nous le verrons plus tard, la pression osmotique, les phénomènes de diffusion.

Sans méconnaître la valeur intrinsèque de ces expériences si intéressantes, nous ne pouvons toutefois y attacher que peu d'importance pour la solution de la question qui nous occupe à ce moment. C'est en effet une tentative tout à fait infructueuse d'essayer d'établir un rapport entre l'intensité de l'action physiologique et le poids atomique, en se basant sur la comparaison des doses mortelles ou de l'activité toxique des substances d'un groupe déterminé, aussi longtemps qu'on n'aura pas établi l'identité absolue, pour toutes ces substances, du processus intime qui provoque la mort. Or à cette question: la mort due à des injections

hypodermiques de sels de lithium, de potassium et de rubidium, est-elle produite de la même façon et par des processus identiques? nous ne pouvons certes donner une réponse dans le sens strictement affirmatif. Si en effet nous admettons momentanément une action identique pour les trois sels, c'est-à-dire, si nous admettons que sous leur influence nous voyons toujours la même série d'organes manifester des modifications fonctionnelles d'un même ordre, il n'en est pas moins certain que les sels de lithium se distinguent par leur action fortement prolongée, n'amenant la mort qu'après plusieurs heures ou même plusieurs jours, des sels de potassium et de rubidium, dont l'action mortelle se manifeste déjà après quelques heures. Il résulte de ce fait qu'il existe toujours un doute sur la comparabilité des chiffres obtenus. Pour obtenir dans cette voie des résultats comparables, il ne faut pas s'adresser à la détermination de la quantité minimale de substance nécessaire pour tuer un organisme vivant, pour détruire l'unité fonctionnelle de la fédération cellulaire, mais il faudra établir son influence sur des fonctions déterminées d'organes déterminés, de préférence sur celle d'un seul département cellulaire. Ce fut là la voie suivie par LAUDER BRUNTON, qui en collaboration avec CASH, choisit le muscle de grenouille et le nerf afférent, pour y instituer les expériences appelées à reconnaître et à élucider la relation existant entre la constitution chimique et l'action physiologique. Ces expériences ne fournirent aucune apparence d'un rapport entre l'intensité de l'action médicamenteuse et la valeur du poids atomique, ni dans le sens admis par RABUTEAU, ni dans celui admis par CH. RICHET. La comparaison de l'action des sels de calcium, de baryum et de strontium sur le muscle strié fournit notamment la preuve irrécusable de l'insuccès provisoire de toutes ces tentatives, et BINET, en expérimentant sur des animaux supérieurs est arrivé à la même conclusion. D'ailleurs il était aisé de prévoir ce résultat. Car la réaction, manifestée par un organe sous l'influence d'une substance donnée, dépend avant tout de l'organe lui-même. Nous devons nous représenter l'action de chaque médicament comme l'effet d'une influence réciproque. Pour le moment donc, à moins de faire violence aux faits, l'on doit se contenter de formuler cette simple thèse: que les corps à structure chimique analogue manifestent une action analogue. Tout essai de fixer dès maintenant l'influence du poids atomique d'un élément chimique sur l'intensité de son action, quand même la composition chimique des organes isolés nous fût parfaitement connue, serait prématuré et vain, aussi longtemps que nous ne sommes pas sûrs que les substances, que nous regardons comme éléments, sont vraiment des éléments et ne sont pas à leur tour composées d'autres substances. BLAKE, convaincu

aujourd'hui du non-fondé de ses opinions antérieures, n'a pas perdu tout espoir de trouver une relation entre l'énergie chimique des atomes et la réaction physiologique. Il affirme maintenant que ce n'est pas le poids atomique, mais seulement la valence des corps qui régit l'intensité de l'action. Les éléments univalents ne montreraient qu'une action faible, minime, tandis que les éléments bi- et trivalents développeraient un effet d'une intensité toujours progressive. Les éléments chimiques posséderaient, parallèlement au nombre d'atomes qu'ils sont capables de fixer, une action soit sur la tension sanguine, soit sur le système nerveux, soit sur la respiration. Toutefois cette opinion ne s'appuie que sur des preuves fort peu convaincantes et elle ne témoigne tout au plus que de la ténacité du savant anglais.

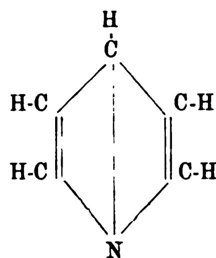
C'est dans le mode d'action des substances appartenant au domaine de la chimie organique que nous puisons le plus grand nombre de faits capables de faire ressortir la relation entre la structure chimique homologue et l'action physiologique homologue. Pour parler en premier lieu *des alcools monoatomiques de la série grasse*, nous découvrons dans les différents alcools de cette série des corps à constitution homologue, qui provoquent tous une action sembable, déterminant le phénomène si bien connu de *l'ivresse.* Cette propriété appartient surtout à l'alcool amylique; elle est le moins développée pour l'alcool méthylique. Jadis RICHARDSON a voulu conclure de cette différence d'intensité, que dans le groupe des alcools, l'intensité d'action croît proportionnellement au nombre d'atomes de C et de H que renferme le groupe. La loi de RABUTEAU s'appliquerait donc également aux corps organiques. Mais des observations plus minutieuses nous renseignèrent que les alcools propylique et butylique n'ont certes pas une action plus nocive ou plus forte que l'alcool éthylique et que les alcools monoatomiques des hydrocarbures non saturés (alcool allylique) ne provoquent nullement de l'ivresse (MIESSER). Ce fait montre une fois de plus qu'une loi, qui repose sur des observations incomplètes, est jugée d'avance.



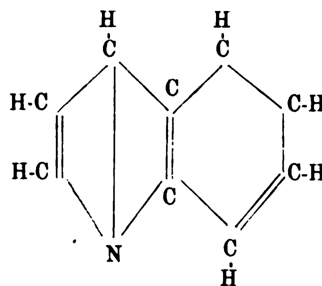
Les *alcools de la série aromatique* sont doués à leur tour d'une action homologue. La série aromatique fixera à un haut degré dans la suite notre attention. Nous continuerons à adopter la formule de structure du benzol, telle que l'a proposée KÉKULÉ et telle que la représente la figure I. Il est cependant possible que la structure soit mieux exprimée par

un prisme triangulaire, tel que le donne la figure II. Nous avons encore tous, Messieurs, présent à la mémoire ce fait que du benzol on peut naturellement déduire les autres groupes. Nous remplaçons un atome de H par O H, pour faire naître les alcools. Pour chaque alcool immédiatement supérieur on remplace un H de C_6H_5 par CH_3, C_2H_5 etc. Tous ces alcools (phénol, crésol, phlorol, thymol), dont les formules rationnelles s'écrivent C_6H_5 OH, C_7H_7 OH, C_8H_9 OH, et C_9H_{11} OH, ont des *propriétés antiseptiques*, sont toxiques pour les bactéries, arrêtent le développement des ferments figurés et non figurés, etc. Il n'est non plus question ici d'une gradation du pouvoir d'action avec l'augmentation du nombre de CH_2.

Si dans le noyau benzol on introduit un atome de N, on voit encore ressortir cette même relation homologue entre les divers dérivés du benzol. Vous voyez alors apparaître *le groupe de la pyridine* dont tous les dérivés manifestent une affinité *élective pour le système nerveux*, aussi longtemps que la structure demeure homologue (picoline, collidine, parvoline, etc.). La nicotine, si bien connue, dérivant de la plante à tabac, la spartéine dérivant du spartium scoparium, la pilocarpine extraite des feuilles de jaborandi (pilocarpus pinnatus) sont toutes des dérivés de la pyridine, de même qu'un grand nombre d'autres alcaloïdes naturels. Ces alcaloïdes diffèrent cependant et entre eux et de la pyridine, par l'entrée dans la molécule de nouveaux complexus atomiques et ne sont pas, quoique construites d'après un même type fondamental, à considérer comme des corps positivement homologues.



Pyridine.

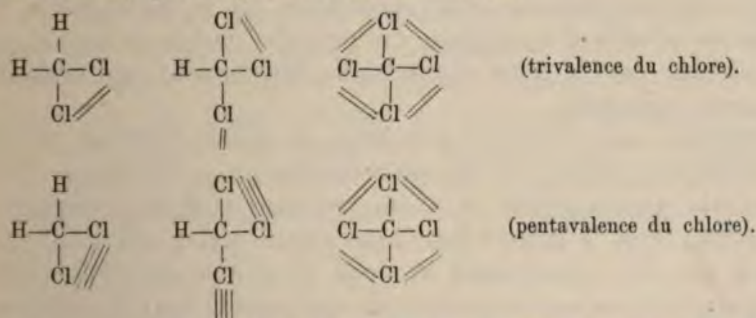


Chinoline.

Permettez-moi également d'appeler votre attention sur un autre *groupe*, celui de la quinoline, une base extraite de la houille et qu'on peut envisager comme un noyau de benzol lié à la pyridine. Dans la molécule de quinoline, des atomes d'hydrogène peuvent être remplacés par des radicaux alcooliques. La quinoline représente le noyau dont dérive, entre autres, la quinine La quinoline, qui possède des *propriétés antipyrétiques*, se prête à la formation artificielle d'une série d'autres corps, qui comme la kairine (= oxychinoline-éthyl-tétrahydroxyde), l'antipyrine (= diméthylphénylpyrazolone), la thalline (= tétrahydroparachinanisol), ont une action homologue, c'est-à-dire antipyrétique ou antithermique.

Un des faits les plus importants à enregistrer est que quantité

de *produits de substitution chlorés*, *bromés*, *iodés*, *de radicaux d'acides gras* se distinguent par une action caractéristique. Ils provoquent l'insensibilité et appartiennent au groupe des *anesthésiques*. Nulle part la relation entre l'identité de structure chimique et l'identité d'action physiologique n'est plus clairement évidente que pour ce groupe. Le CH_4 (méthane) donne naissance, par la substitution successive d'un atome H par un atome Cl, à CH_3Cl, CH_2Cl_2 $CHCl_3$, CCl_4: méthane monochloré, dichloré, trichloré (chloroforme) et tétrachloré (tétrachlorure de carbone). Tous ces corps possèdent une activité vis-à-vis du système nerveux central; ils provoquent le sommeil et une anesthésie totale. Leur toxicité et l'intensité de leur action sur le système nerveux central, notamment sur le cerveau, paraissent croître en raison proportionnelle du nombre croissant des atomes de chlore, au moins pour le groupe du méthane. Nous disons: paraît, car, à notre avis, la gradation ascendante de l'intensité d'action proportionnelle au nombre d'atomes de chlore n'est pas expérimentalement démontrée pour tous les membres du groupe, quoique nous sachions que le tétrachlorure de carbone possède une toxicité marquée. HEIJMANS et DE BUCK ont même récemment démontré, par voie expérimentale, qu'au moins pour le lapin il faut tenir compte, dans l'évaluation du degré de toxicité, d'un facteur autre que de la richesse en chlore. Dans leurs expériences en effet le chloroforme se serait montré le plus toxique des trois dérivés chlorés du méthane (di, tri, et tétra), étudiés au point de vue de leur toxicité. Ces deux expérimentateurs belges recourent à l'hypothèse suivante pour expliquer ce fait: le chloroforme aurait une molécule ouverte, en cas de valence du chlore supérieure à l'unité (tri, penta, hepta), tandis que la molécule du chlorure de méthylène et du tétrachlorure de carbone serait fermée, quelle que soit cette valence.



L'atome de chlore, dont les valences ne sont pas saturées, montrerait vis-à-vis des tissus l'affinité d'un atome à l'état naissant, ce qui expliquerait la toxicité plus grande du chloroforme vis-à-vis de ses congénères.

Tous les produits de substitution chlorés de l'éthane possèdent aussi un effet anesthésique. L'éthane renferme six atomes d'hydrogène capables d'être remplacés par du Cl. Or, si les six différents dérivés chlorés de l'éthane représentent déjà une série respectable de produits anesthésiants, le nombre de ces corps peut encore augmenter notablement; car, dès que plus d'un atome d'hydrogène est remplacé par du chlore dans la molécule de l'éthane, la formule empirique de ces substances ne correspond plus nécessairement à sa formule de structure. L'éthane monochloré ne représente qu'un corps unique (C_2H_5Cl = chlorure d'éthyle); mais pour le dichloréthane il existe deux variétés, le $\begin{array}{l} CH_2Cl \\ CH_2Cl \end{array}$ et le $\begin{array}{l} CHCl_2 \\ CH_3 \end{array}$, dont la première porte le nom de chlorure d'éthylène (chlorure d'élayle, liqueur des chimistes hollandais) et la seconde le nom de chlorure d'éthylidène. De la même façon l'éthane trichloré $C_2H_3Cl_3$ donne deux isomères: le $\begin{array}{l} CH_2Cl \\ CHCl_2 \end{array}$ ou le chlorure d'éthylène monochloré et le $\begin{array}{l} CH_3 \\ CCl_3 \end{array}$ ou le méthylchloroforme.

Le Dr. Tauber a consigné dans une monographie les résultats des expériences qu'il a instituées sur les mammifères avec quelques-unes de ces substances isomères. La conclusion en est que tous ces corps — quelque différente que soit leur formule de structure ou quelque variée que soit leur couleur ou leur odeur — comme vous vous en convaincrez par les spécimens que nous vous présentons — continuent à manifester une action franchement anesthésique. Il est en outre plus que probable que la même propriété est également inhérente aux isomères connus des dérivés chlorés de l'éthane immédiatement supérieurs, dont la formule empirique s'exprime par $C_2H_2Cl_4$ et C_2HCl_5 (éther anesthésique d'Aran).

Si nous remplaçions ainsi successivement et de la même manière les atomes d'hydrogène du propyle, butyle et amyle, par des atomes de Cl, nous obtiendrions évidemment une multitude de corps analogues.

Jusqu'ici dans le groupe propylique la trichlorhydrine (chlorure de glycéryle $C_3H_5Cl_3$) a été seule étudiée au point de vue de ses propriétés anesthésiques et a été reconnue comme pratiquement utilisable. Dans le groupe butylique aucun dérivé chloré direct du butyle n'a été expérimenté et dans le groupe amylique on ne désigne que le monochlorure d'amyle, qui possède une action anesthésique faible, mais incontestable.

Il n'est rien moins que démontré que dans toute
naisons le chlore seul serait l'agent actif de la p
sique. Toutes ces substances possèdent un ha

(le CH_3Cl appartient encore aux gaz), ont la plupart un point d'ébullition très peu élevé; or ces propriétés physiques jouent un grand rôle dans la production de l'anesthésie. En outre le méthane, l'éthane et l'éthylène, l'éther éthylique, de même que l'amyle et l'amylène, manifestent des propriétés anesthésiques, alors que dans leur molécule aucun atome de H n'est remplacé par du Cl.

Ce qui s'applique aux dérivés de substitution chlorés se rapporte tout autant aux dérivés de substition bromés et iodés. Tous ces composés, aussi longtemps qu'ils n'ont pas perdu leurs caractères de volatilité et de liquidité, ont une action anesthésique. Le bromure d'éthyle C_2H_5Br (éther monobromé), volatil (point d'ébullition 39° C.), est encore d'un usage courant, en Amérique, comme anesthésique chirurgical; et plusieurs auteurs vont même jusqu'à le recommander avec insistance comme supérieur au chloroforme. L'iodure d'éthyle (C_2H_5I), quoiqu'absolument inutilisable en pratique, à cause de sa décomposition facile, n'en possède pas moins une action anesthésique. Mais les produits de substitution, dès qu'ils ont revêtu les caractères de l'état solide, perdent de plus en plus leur effet anesthésiant. Tandis que le bromoforme ($CHBr_3$), liquide et volatil, rappelle par son activité le chloroforme, le dérivé iodé parallèle, l'iodoforme (CHI_3) ne montre presque plus aucun caractère qui rappelle l'action du chloroforme. On comprend que l'organisme vivant ne puisse réagir vis-à-vis de ce produit solide, presque totalement insoluble, de la même façon que vis-à-vis d'une substance liquide, volatile, pénétrant rapidement et en quantités marquées dans les humeurs du corps.

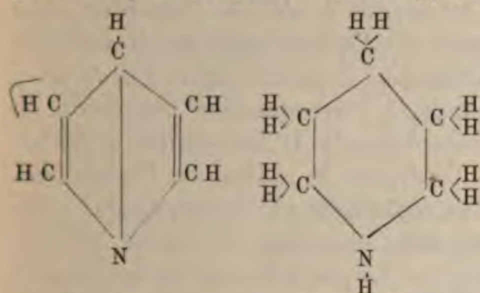
Il nous faut encore citer le fait que certains produits de substitution chlorés, bromés et iodés de l'aldéhyde éthylique manifestent à leur tour des propriétés homologues. Si dans l'aldéhyde éthylique $CH_3.CHO = C_2H_4O$ on remplace trois atomes de H par Cl, on obtient le chloral: $C_2HCl_3O = CCl_3.CHO$, *l'hypnotique* bien connu. Le dérivé de substitution bromé: $C_2HBr_3O = CBr_3.CHO$ a une action identique à celle du chloral. L'iodal $C_2HI_3O = CI_3.CHO$, quoique par suite de sa décomposition facile, même déjà à la température ordinaire, ne se prêtant pas aux applications thérapeutiques, montre cependant des propriétés hypnotiques incontestables. Citons encore le croton-chloral ou butylchloral hydraté ($CCl_3 - CH_2 - CH_2 - COH\ [H_2O]$), qu'on pourrait considérer comme un dérivé du chloral et qui partage avec lui les mêmes propriétés hypnotiques. Ce que nous avons dit des anesthésiques s'applique également à ces hypnoti-
...i les regarde, il faut également donner une ré-
...uestion de savoir si l'action physiologique dépend
...es de Cl, Br, I, introduits dans la molé-

cule. L'aldéhyde éthylique polymérisé (le paraldéhyde) montre déjà comme tel une activité hypnotique manifeste, fait qui est contraire à cette acception et qui fait soupçonner que la *substitution ne fait pas naître de nouvelle propriété, mais qu'elle exagère une activité déjà inhérente à la substance.*

Nous devons encore vous faire remarquer que BINZ et ses élèves (SCHULZ, HERTZ et d'autres) reconnaissent au chlore de ces combinaisons un rôle beaucoup plus grand, pour ne pas dire le rôle capital. Ils appuient ces affirmations sur des expériences, faites par eux, qui démontrent la différence d'action physiologique d'une part de l'oxaléthyline et de l'oxalméthyline, deux bases artificiellement dérivées de l'acide oxalique, et d'autre part de la chloroxaléthyline et de la chloroxalméthyline, dans lesquelles un atome de H de la base primitive est remplacé par Cl. Les deux premiers alcaloïdes artificiels, de même que les dérivés de substitution chlorés, exercent sur le cœur une influence identique à celle de la spartéine. Mais tandis que les combinaisons primitives dilatent la pupille, les produits de substitution chlorés se montrent indifférents vis-à-vis de la pupille. Les deux derniers exerceraient au contraire sur le cerveau une action manifestement narcotique et anesthésique, qui ne revient nullement aux substances primitives. Toutefois, si l'on compare attentivement l'action des combinaisons chlorées et non chlorées sur le système nerveux central, on pourra aisément se convaincre qu'il ne s'agit pas de la naissance d'une nouvelle propriété absolûment étrangère à la matière primitive et due à l'introduction du chlore dans la molécule; mais que l'action narcotique, qu'exercent déjà sur certains animaux les bases non chlorées, tout en ne se dessinant que faiblement, se prononce davantage par la présence du chlore.

Vous nous permettrez enfin d'appeler votre attention sur quelques exemples qui vous prouveront que, pour les *alcaloïdes naturels*, tout autant que par les corps organiques de provenance artificielle, la constitution chimique homologue marche de pair avec l'action physiologique homologue. Nous devons surtout la connaissance de ces faits à BUCHHEIM, à l'homme dont les observations possèdent pour la pharmacodynamie une importance telle, qu'on peut à juste titre le considérer comme un des fondateurs de la nouvelle science pharmacodynamique. Les observations, dont nous voulons vous parler en tout premier lieu, ont trait au *groupe* de la *pipérine*, un groupe d'alcaloïdes naturels à structure homologue. La pipérine est l'alcaloïde du Piper nigrum et d'autres genres de poivre. Elle s'y présente à côté d'une résine, d'une essence et d'autres substances. Si l'on traite cet alcaloïde par les acides ou d'autres agents chimiques, par ex. une lessive alcoolique de potasse, il se scinde en

pipéridine et *acide pipérique*. Le premier de ces produits de dédoublement est totalement incapable de cristallisation et doit être considéré comme étant l'hexahydropyridine $C_5 H_{11} N = CH_2 \begin{matrix} CH_2 - CH_2 \\ CH_2 - CH_2 \end{matrix} \rangle NH$, qui, comme l'indique le schéma ci-joint, se produit par réduction de la pyridine. La pipéridine représente donc la pyridine sur laquelle sont fixés 6 atomes de H; c'est une base ammoniacale liquide, entièrement différente par son odeur et sa saveur de la pipérine. Nous adoptons provisoirement la formule constitutive de cet alcaloïde naturel, telle que la fixa Buchheim, parce-qu'elle jette le plus de jour sur les faits trouvés par lui. Si dans la pipéridine, dont la formule, donnée par Buchheim, peut s'écrire $N \begin{cases} C_5 H_{10} \\ H \end{cases}$, l'on remplace le H par le radical pipérique, on obtient la pipérine $N \langle \begin{matrix} C_5 H_{10} \\ C_{12} H_9 O_3 \end{matrix}$, une substance cristalline très irritante.



Pyridine. Pipéridine.

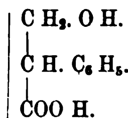
D'ailleurs chaque fois que l'atome d'hydrogène de la pipéridine est remplacé par un radical acide, l'on obtient des substances fortement irritantes, dont l'action sur l'organisme est identique à celle de la pipérine. Dans les divers poivres, à côté de la pipérine, existe le *chavicine*, qu'on peut concevoir comme la pipéridine où l'atome d'hydrogène est remplacé par le radical de l'acide chavicinique. C'est ainsi encore que la *pyréthrine*, connue pour son action irritante et retirée de la racine de pyrèthre, paraît être une pipéridine où la place de l'atome d'hydrogène est occupée cette fois par le radical d'un autre acide, l'acide pyréthrinique.

Un alcaloïde plus important en thérapeutique est *l'atropine*, l'alcaloïde de la belladone, une substance que vous avez déjà appris à connaître en physiologie. Par son influence sur la pupille, les sécrétions, l'activité cardiaque, elle met le physiologiste dans la possibilité d'étudier, dans leurs détails, les processus de la dilatation pupillaire, des sécrétions et des mouvements du cœur. Selon les observations de Buchheim, elle est constituée de tropine et d'acide tropique, ou ce qui revient au même, elle est l'ester tropique de la tropine. La formule empirique de la tropine est plus complexe que celle de la pipéridine, notamment $N \begin{cases} C_8 H_{14} O \\ H \end{cases}$. Si l'on remplace le H par l'acide tropique ($C_9 H_{10} O_3$ = acide atropique + eau $C_9 H_8 O_2$

+ H_2O) ou par son radical ($C_9H_9O_2$)[1]), l'on obtient l'atropine $N\begin{cases}C_8H_{14}O\\C_9H_9O_2\end{cases}$. Si de nouveau l'on remplace le H de la tropine par d'autres acides, il se produit toujours des substances à action homologue, c'est-à-dire produisant la dilatation pupillaire, alors que la tropine elle même est inactive à ce point de vue. Buchheim regarde la *belladonine*, qui se trouverait à côté de l'atropine dans la belladone, comme une tropine où l'atome de H serait remplacé par le radical de l'acide belladonique. Il donne encore à la *daturine* provenant du datura stramonium, à l'hyoscyamine provenant de l'hyoscyamus, une structure homologue[2]). Il introduisit artificiellement dans la molécule de l'atropine le radical de l'acide benzoïque et produisit ainsi la *benzoyltropine*. Il montra que cette tropéine, de provenance artificielle, bénéficie de toutes les propriétés physiologiques de l'atropine. La prédiction qu'en continuant l'expérimentation dans cette voie on parviendrait à produire des alcaloïdes artificiels (tropéines), qui pour certains usages thérapeutiques possèderaient des avantages sur l'atropine naturelle, se trouva confirmée plus tard d'une manière éclatante par les expériences magistrales de Ladenburg. Déjà aujourd'hui une place honorable, à côté de l'atropine naturelle, est reservée dans la pratique ophtalmiatrique à la tropine oxytoluylique (tropine phénylglycolylique) $N\left\langle\begin{matrix}C_8H_{14}O\\C_8H_7O_2\end{matrix}\right.$, la célèbre *homatropine*, produite artificiellement par Ladenburg.

Sans vouloir épuiser le sujet, constatons encore, en passant, les faits qui se rapportent aux trois alcaloïdes principaux de l'opium: la morphine, la codéine et la thébaine, dont les deux dernières doivent être considérées comme des dérivés méthyliques et vinyliques de la morphine, et aux quinines artificielles découvertes par Grimaux, dont nous connaissons déjà l'éthyl-, la propyl-, et l'amylcupréine (chinéthyline, chinipropyline, chinamyline). Tous ces alcaloïdes ont le caractère chimique des esters, et quoique ayant une action homologue dans un groupe défini, leur action est d'autant plus intense, qu'elles contiennent plus de CH_2.

---

[1]) L'acide tropique = l'acide isophénylhydracrylique 

[2]) Ladenburg a démontré plus tard que la structure chimique de l'hyoscyamine est entièrement la même que celle de l'atropine, mais qu'en fait d'activité physiologique elle se montre plus faible que l'atropine, d'où son nom „d'atropine faible". La belladonine paraît également être un isomère de l'atropine.

CINQUIÈME CONFÉRENCE.

Influence de la structure chimique des médicaments sur leur effet physiologique.

(Suite.)

Modification de l'effet physiologique des médicaments par la variation de leur structure chimique. Importance de ces faits pour l'explication de l'effet physiologique. Dérivés méthyliques et éthyliques de la pipéridine et de la tropine. Nature ester de l'atropine et de la cocaïne, combinaisons tétrahydrogénées.

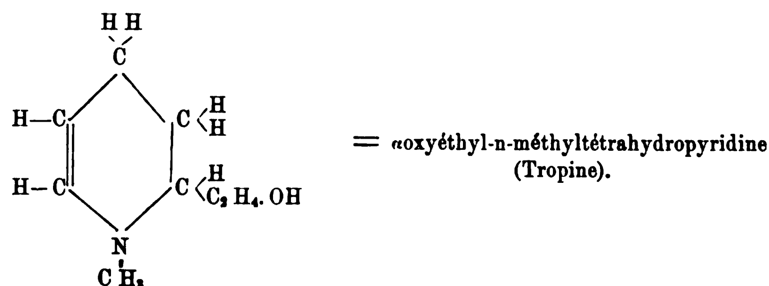
Observations de Brown et Fraser, Jolyet et Cahours. — Choline et muscarine; morphine et apomorphine. Combinaisons éther-sulfuriques. — Isoméries (combinaisons ortho, méta et para) et polyméries (paraldéhyde, sulfones). Etats allotropiques (substances de même nature amorphes et cristallisées etc.)

Relation du groupement atomique avec l'effet physiologique. Importance de la place occupée par le radical hydroxylique. Hypothèse de Loew. Activité physiologique des groupements chimiques instables.

Si, Messieurs, comme nous l'avons vu dans notre dernière séance, le parallélisme entre l'homologie de structure chimique et l'homologie d'action physiologique est plus que l'effet d'une simple coïncidence, s'il existe au contraire entre ces deux propriétés une relation de causalité, *il faut qu'un changement dans la structure chimique d'une substance soit capable de modifier aussitôt l'action primitive*, de la diminuer ou même de l'annihiler. En provoquant ainsi des variations successives dans la constitution primitive et en étudiant les modifications que subit de ce chef l'action physiologique primordiale, il est permis d'espérer qu'on parviendra à s'orienter sur le rôle des diverses molécules constituantes de la substance primitive dans la production de l'action physiologique initiale. En d'autres termes: on pourra arriver de cette façon à établir quelle action physiologique déterminée revient à une molécule déterminée dans une substance donnée, dont on connaît la structure chimique. La prévision qu'un jour il sera possible de déduire d'une série de pareils faits la cause réelle de l'action physiologique et toxicologique ne manque pas d'attrait. Ce fait explique pourquoi

maint travail, à peine élaboré, est sans cesse remis sur le métier avec l'espoir d'atteindre le but désiré. Mais aussi longtemps que nous ne connaîtrons pas mieux qu'aujourd'hui la structure chimique du protoplasme en général et des divers éléments cellulaires en particulier, nous n'atteindrons pas notre idéal, quoique nous nous en rapprochions de quelques pas. Nous n'avons pas besoin de vous rappeler que l'action physiologique d'un médicament n'est pas un processus simple mais un processus compliqué. On doit considérer ce dernier comme une réaction dans laquelle la cellule vivante joue le rôle capital.

Je finis cette courte digression pour fixer votre attention sur une série de faits qui vous montreront que des modifications de la structure chimique d'un médicament entraînent des changements de l'action physiologique primitive. Les faits, que je veux avant tout faire ressortir, se rapportent encore une fois à l'atropine et à la pipérine et c'est encore Buchheim qui les a fait connaître le premier. Dans ces composés l'action caractéristique se perd aussitôt que l'acide cesse de faire partie intégrante de la molécule et qu'un radical alcoolique est introduit dans la substance mère. La méthyl-, l'éthyl- ou l'amylpipéridine perdent l'action de la pipérine; elles se rapprochent de nouveau dans leurs propriétés physiologiques de la pipéridine primitive, dont l'action, quoique moins intense, est celle de la pyridine (Heintz). De même les dérivés éthyliques, propyliques et méthyliques de la tropine, aussi bien que la tropine elle-même, ne possèdent plus l'une des propriétés capitales de l'atropine: l'influence mydriatique. Jadis Buchheim avait émis l'opinion, que l'action physiologique était due au remplacement de H par le radical acide. Mais plus tard les observations détaillées de Ladenburg montrèrent que la structure de l'atropine est autre que ne se l'était représentée Buchheim. Il fit connaître la tropine comme un dérivé de la *tétrahydropyridine* où le H fixé sur N est remplacé par le groupement méthylique et un des atomes de H, combinés au carbone, par le groupement oxyéthylique.

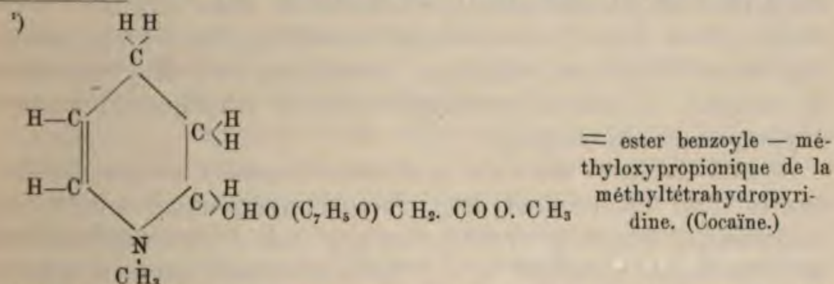


Dans la chaîne latérale se trouve donc un groupement hydroxyl-

alcoolique, capable de former avec des acides des éthers composés ou des soi-disant esters. L'atropine est un de ces esters et il faut la considérer comme l'ester tropique de la tropine. Aussitôt que cette molécule hydroxylalcoolique est combinée à un acide, le composé nouveau semble avoir acquis l'action dilatatrice de la pupille. Les tropines éthylique, méthylique ou propylique, ne représentent pas de pareils esters. Aussi tous ces dérivés, où le groupement hydroxylalcoolique de la chaîne latérale n'a pas été modifié et où un atome d'hydrogène à été remplacé à un autre endroit de la molécule par un radical alcoolique, tous ces dérivés sont dépourvus de l'influence mydriatique.

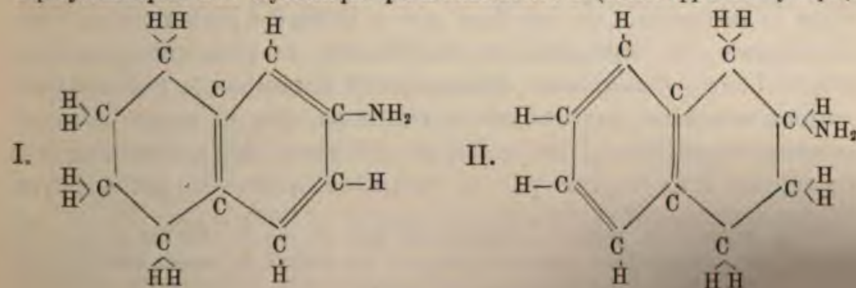
Il semble séduisant d'ajouter à ces faits concernant l'action mydriatique des tropéines, encore une paire d'exemples, qui se rapportent à d'autres substances. La *cocaine* (extraite de l'erythroxylon coca) appartient, tout comme l'atropine, aux dérivés de la tétrahydropyridine. Elle est encore, tout comme l'atropine, un ester, notamment l'ester benzoïque de la méthylecgonine et elle constitue également un puissant mydriatique [1]).

A côté de ces mydriatiques appartenant aux composés tétrahydrogénés de la *pyridine* il faut ranger le *dérivé tétrahydrogéné de la naphthylamine* [2]) la tétrahydro-β-naphthylamine, qui semble aussi

[1])


= ester benzoyle — méthyloxypropionique de la méthyltétrahydropyridine. (Cocaïne.)

[2]) On peut ajouter, pour mieux faire saisir ce rapport entre la constitution chimique et l'action physiologique, ce fait que, d'après les recherches de Bamberger et Filehne, l'action mydriatique n'appartient qu'aux tétrahydronaphthylamines, où le $N H_2$ figure en position β et où les quatre atomes additionnels de H se trouvent dans le noyau amidé. En d'autres termes des deux combinaisons tétrahydro-β-naphtylaminiques n'est mydriatique que la combinaison II (encore appelée alicyclique):



capable d'exercer une influence mydriatique. Ne semble-t-il donc pas que l'action de dilatation pupillaire est intimement liée au groupe tétrahydrogéné? Voilà une question qu'on se pose involontairement. Mais si vous vous représentez bien que le processus intime, qui détermine la mydriase, n'est pas et ne doit pas nécessairement être identique dans tous ces cas; si vous songez à ce fait qu'une substance comme le chloroforme, qui n'a rien de commun avec des esters ou des composés tétrahydrogénés et qui ne renferme pas trace d'azote, augmente aussi le diamètre pupillaire et peut même amener une dilatation maximale, vous concevrez qui cette question n'est pas encore mûre pour être résolue et vous estimerez comme prématurée et téméraire toute tentative de réponse définitive.

Si l'action mydriatique du groupe des tropéines dépend de la présence d'esters dans la chaîne latérale, l'action anesthésique locale de la cocaine tient à son tour à la présence d'esters dans la chaîne latérale. On a, dans ces derniers temps, en partant de l'ecgonine, construit des homococaines synthétiques, qui sont vis-à-vis de la cocaine ce qu'est l'homatropine vis-à-vis de l'atropine. Les recherches de STOCKMAN et POULSSON aboutirent au résultat unanime que l'action anesthésique locale se perd avec la disparition du radical alcoolique éthérisant; mais qu'elle se maintient intacte dans l'homométhyl-, homoéthyl-, homopropylcocaine (les esters méthylique, éthylique, propylique du benzoyloxyacétate de cocayle), et dans la cocaéthyline (l'ester éthylique du benzoyloxypropionate de cocayle).

A côté de cette série de faits, dont il ressort qu'une des propriétés d'un médicament, soit l'action mydriatique, soit l'action anesthésique locale, peut se perdre par suite de modifications dans sa constitution chimique [1]), il y en a une autre qui nous apprend comment l'action primitive de certains *alcaloïdes*, *par l'addition de simples molécules*, *se trouve remplacée par un mode d'action différent.* Cette dernière série de faits est, historiquement parlant, la première dont les auteurs modernes ont déduit la relation intime qui existe entre la constitution chimique et l'effet physiologique. C'est la découverte de ces faits qui a illustré à juste titre les noms de BROWN, le chimiste, et de FRASER, le pharmacodynamiste d'Edimbourg. Ces auteurs démontrèrent notamment, fait ultérieurement confirmé par JOLYET et CAHOURS, que la plupart des alcaloïdes manifestent une action curariforme, dès qu'on remplace un atome d'hydrogène par le radical éthylique et qu'au moyen

[1]) La tropine, la méthyl, l'éthyltropine par ex. ont un effet sur le cœur, les glandes etc... semblable à celui de l'atropine; les dérivés du cocayle non éthérifiés produisent des convulsions tout comme la cocaine.

de ce composé nouveau l'on forme des combinaisons sulfuriques et iodhydriques. La strychnine (qui dérive du strychnos nux vomica), changée de cette façon en sulfate d'éthylstrychnine, perd son action tétanisante et acquiert des propriétés ressemblant à celles du curare. Ce fait provoqua au début l'étonnement général. Aujourd'hui il n'a plus rien d'extraordinaire, car nous savons que le curare a des propriétés de la strychnine et qu'inversément, dans des circonstances déterminées, la strychnine développe un effet curarique. La grenouille montre, notamment au début de l'empoisonnement curarique et d'une façon régulière, des convulsions réflexes manifestes, tandis que la strychnine par de fortes doses paralyse, à l'égal du curare, les terminaisons des nerfs moteurs. Conséquemment la variation d'action susdite n'est pas liée à une *modification qualitative* totale, mais seulement à une *exagération d'une propriété déjà existante*. D'ailleurs il existe un nombre suffisamment respectable de substances connues, qui dévéloppent, à doses plus ou moins fortes, une action curarique, sans que le radical méthylique ou éthylique se soit trouvé immiscé dans la combinaison. Il n'en reste pas moins un fait remarquable que si dans la morphine, l'atropine, la vératrine, la delphinine, la quinine, la nicotine etc... on introduit un radical méthylique, l'on voit toutes ces combinaisons manifester, à l'égal de la méthylstrychnine, une action curarique et que par là même, malgré la grande différence de l'action physiologique primitive, tous ces composés acquièrent des propriétés homologues.

Appelons maintenant votre attention sur quelques faits qui se rattachent à ce que nous avons dit sur les tropéines. De même que chez ces composés l'action mydriatique dépend, jusqu'à un certain degré, de la fixation du radical alcoolique hydroxylique sur un acide, ainsi aussi pour d'autres combinaisons le radical hydroxylique exerce une influence éminemment significative sur l'action physiologique. L'on peut ainsi voir *des substances peu actives devenir des poisons énergiques par la substitution du radical hydroxylique à un atome d'hydrogène*. La choline ou le triméthyloxyéthylammonium-hydroxyde $= C_2H_4 \langle{}^{N(CH_3)_3OH}_{OH}$, un constituant normal bien connu de l'organisme animal, ne manifeste qu'à très fortes doses une action sur le coeur, la pupille, les glandes etc...; mais par oxydation on peut en faire dériver, tout comme de son isomère, l'amanitine (isocholine) $= CH_3\,CH(OH)\,N(CH_3)_3\,OH$ (?), la muscarine $= N\begin{cases}(CH_3)_3\\ CH_2\,CH(OH)_2\\ OH\end{cases}$, le poison bien connu de l'amanita muscaria.

Dans d'autres conditions, par la *soustraction d'un radical hydroxy-*

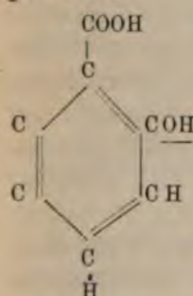
lique, se produit une *modification manifeste dans l'action primitive.* Ainsi de la morphine et de la codéine, par ablation de OH, se produisent les corps connus sous le nom d'apomorphine et d'apocodéine. A première vue l'action narcotique primitive semble dans ces composés remplacée par une action émétique, mais, à un examen plus détaillé, on ne peut manquer de reconnaître pour les deux genres de corps des traits de famille. Ainsi la substance primitive, la morphine, peut déjà provoquer le vomissement; cet effet est devenu capital pour l'apomorphine. Par contre l'action narcotique et toxique de la morphine s'est affaiblie, tout en n'ayant pas disparu dans son dérivé, l'apomorphine. On peut donc une fois de plus constater ici non l'abolition totale des propriétés, mais seulement l'exagération ou l'affaiblissement respectifs d'une action primitivement existante. Les recherches les plus récentes de STOCKMANN font même prévoir que la constitution chimique de l'apomorphine est plus compliquée qu'on ne l'avait admis jusqu'ici.

Permettez-moi de joindre aussitôt à cette série de faits une seconde série, qui fera ressortir non moins manifestement l'importance du radical hydroxylique vis-à-vis de l'action physiologique. Vous connaissez tous ce corps qui nait dans le tractus intestinal par décomposition de l'albumine et qui, déjà à faibles doses, se montre éminemment toxique: le phénol $C_6 H_5 OH$. En cas d'alimentation riche en albumine notre corps pourrait journellement en subir les influences toxiques, si ce composé ne se transformait en un ester sulfurique. Cet ester sulfurique se montre, sinon totalement indifférent, du moins toxique seulement à très fortes doses et a comme formule $C_6 H_5 SO_3 H$. Ce qui est vrai pour le phénol et son acide sulfo-conjugué l'est aussi pour la résorcine (métadioxybenzol: $C_6 H_4 (OH)_2$ 1: 3), pour la pyrocatéchine (orthodioxybenzol: $C_6 H_4 (OH)_2$ 1: 2), l'hydroquinone (paradioxybenzol: $C_6 H_4 (OH)_2$ 1: 4), et pour les esters sulfuriques qui en dérivent. Les *esters sulfuriques* paraissent *beaucoup moins toxiques que les substances primitives.* L'action paraît donc, dès que le H de l'OH est remplacé par $SO_3 H$, diminuer notablement en intensité.

Chez certains alcaloïdes le radical OH parait jouer un rôle identique. D'après les recherches de STOCKMANN, le fait avancé par STOLNIKOFF que l'ester sulfurique de la morphine [$C_{17} H_{18} NO_2 (SO_3 H)$] est presque totalement dépourvu de l'action narcotique de la morphine $C_{17} H_{18} NO_2 OH$ dépasserait la réalité, mais il n'en trouva pas moins également une diminution sensible de l'influence narcotisante à la suite du remplacement du radical hydroxylique.

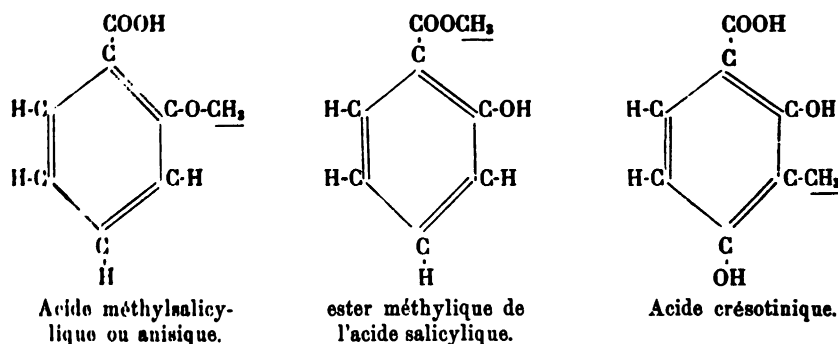
L'importance du radical OH vis-à-vis de l'action physiologique

ressort encore avec plus d'évidence si vous portez votre attention sur la *différence de l'effet physiologique des combinaisons isomères* dont la différence de constitution dépend de la *place occupée par OH.*



Acide salicylique (ortho-oxybenzoïque).

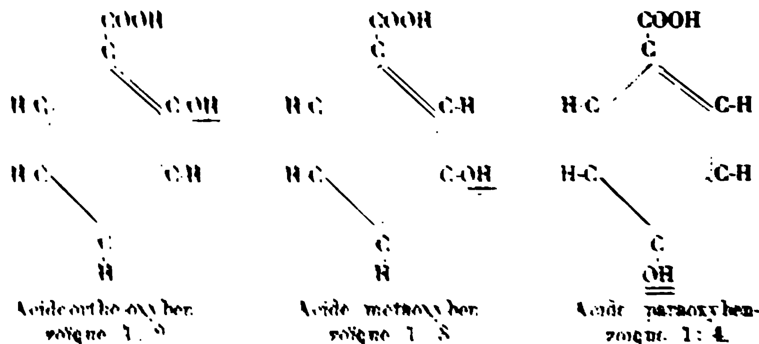
Vous savez que l'acide oxybenzoïque ou salicylique dérive du benzol, en substituant à un atome de H le radical OH et en y introduisant COOH. Dans cet acide salicylique, que nous pouvons également représenter par la formule $\underset{(I)}{C_6H_4}\left\{\begin{matrix} COOH\ (II) \\ OH\ (III) \end{matrix}\right.$, certaines propriétés physiologiques: l'action antiseptique et l'influence sur le système nerveux, paraissent se rattacher au groupement III (OH). Quelque soit le groupe, I, II ou III, dans lequel on remplace un atome de H par un radical alcoolique (méthylique, éthylique), cela n'influe nullement sur le nombre des éléments ni sur la formule empirique du nouveau dérivé. Supposons que la substitution se fasse par CH_3, on obtient toujours une substance à formule empirique $C_8H_8O_3$. Si cette substance s'est formée par la substitution au moyen de CH_3 d'un atome H dans le groupement I, nous aurons affaire à l'homologue immédiatement supérieur de l'acide salicylique, l'acide crésotinique $\underset{\underset{(I)}{CH_3}}{C_6H_3}\left\{\begin{matrix} COOH\ (II) \\ OH\ (III) \end{matrix}\right.$, qui a des propriétés physiologiques totalement identiques à celles de l'acide salicylique. Dérive-t-elle de la substitution dans le radical hydroxylalcoolique du groupement II, d'un H par CH_3, nous obtenons l'ester méthylique de l'acide salicylique $\underset{(I)}{C_6H_4}\left\{\begin{matrix} COO\,CH_3\ (II) \\ OH\ (III) \end{matrix}\right.$, l'essence de Wintergreen (Gualtheria procumbens), qui, par ses propriétés, son influence sur le système nerveux, se rapproche de l'acide salicylique. Dérive-t-elle enfin de la substitution dans le radical hydroxylique du groupement III de H par CH_3, nous obtenons $\underset{(I)}{C_6H_4}\left\{\begin{matrix} COOH\ (II) \\ OCH_3\ (III) \end{matrix}\right.$, l'acide méthylsalicylique, un acide quasi entièrement indifférent au point de vue physiologique. En d'autres termes, aussi longtemps que nous laissons dans la combinaison en question le radical hydroxylique en paix, l'action physiologique se conserve; aussitôt que nous touchons au radical OH, nous affaiblissons l'action.



Acide méthylsalicylique ou anisique. — ester méthylique de l'acide salicylique. — Acide crésotinique.

On voit ainsi que dans un groupe déterminé de molécules, qui représentent ensemble le même nombre d'atomes de carbone, d'oxygène et d'hydrogène, le radical hydroxylique imprime à la combinaison, tant au point du vue chimique que physiologique, un cachet tout spécial. Mais, dans le vrai sens du mot, les substances susmentionnées ne sont pas des isomères. L'acide crésotinique, l'essence de gualtheria, l'acide méthylsalicylique, ne sont pas, tout en renfermant le même nombre d'atomes de C, H et O, des substances de même espèce.

Il sera donc intéressant d'examiner des substances isomères d'une même espèce au point de vue de leur action physiologique et d'examiner l'influence que l'emplacement du radical hydroxylique (ou de tout autre radical) exerce sur l'effet physiologique. C'est mon élève: le Dr. DE ROOY qui, à ma connaissance, ait fait dans cette voie les premières recherches, dont il a publié les résultats dans sa thèse inaugurale. Il est inutile de vous exposer en détail la distinction chimique entre l'acide salicylique (acide orthoxybenzoïque) et les acides para- et métaoxybenzoïque. D'ailleurs les formules sous-jacentes vous montrent, au premier



Acide orthooxybenzoïque 1 : 2. — Acide métaoxybenzoïque 1 : 3. — Acide paraoxybenzoïque 1 : 4.

coup d'œil, comment dans ces trois corps isomères le radical OH prend à chaque fois une autre place. Or, si l'on étudie l'action du salicylate de soude sur le cœur de la grenouille, l'on constate

une action qui rappelle en plusieurs points celle de la digitale. C'est la place occupée par le groupement hydroxylique dans la molécule qui impose l'action, car celle-ci paraît presque totalement absente dans les acides méta- et paraoxybenzoïque, les isomères parfaits du premier acide. Ce résultat est très remarquable et l'on peut d'autant mieux s'y fier que ce n'est pas l'organisme entier qui a servi comme „point de repère", mais un seul et unique organe: le centre nerveux du coeur de la grenouille. D'ailleurs l'acide salicylique paraît beaucoup plus toxique que ses isomères pour l'ensemble de l'organisme. De Rooy n'est pas entré dans tous ces détails et n'a pas essayé de fournir l'explication de toutes les différences qu'il constata. A ce sujet il importe de faire ressortir la différence dans les processus synthétiques, qui se produisent dans l'organisme animal, après l'introduction de composés salicyliques d'une part, de sels des acides méta- et paraoxybenzoïque d'autre part. L'acide orthooxybenzoïque se combine principalement avec le glycocolle pour former l'acide salicylurique; les acides para- et métaoxybenzoïque forment avec l'acide sulfurique des esters sulfuriques. Récemment Gibbs et Hare ont fait l'étude comparative de l'action physiologique de diverses substances isomères ortho, méta et para, et cela sur une bien plus large échelle que De Rooy, tout en suivant entièrement la voie tracée par ce dernier. Ils utilisèrent pour ces expériences, non des organes déterminés mais des organismes entiers (chiens, lapins). Ils comparèrent entre eux *les ortho-, méta- et paranitrophénols et nitroanilines*, les *crésols* et *toluidines* ortho, méta et para, après avoir pris la conviction que les acides *amidobenzoïques* et *nitrobenzoïques* ortho, méta et para, avaient une action physiologique trop peu prononcée, pour servir au but qu'ils se proposaient. En prenant connaissance de leurs conclusions, nous fûmes surtout frappé du fait que parmi les trois crésols c'est la variété ortho qui se montre la plus toxique et exerce l'influence la plus forte sur le cœur, fait qui est en rapport avec ce que De Rooy a trouvé pour l'acide salicylique. Le fait de la plus grande toxicité de la variété ortho, constatée par De Rooy pour l'acide salicylique, s'est vérifié aussi pour l'acide crésotinique. Les variétés para et méta se montrent ici encore une fois moins actives ou presque totalement inactives.

Au contraire dans les composés à radical NO_2, ce n'est pas en général la variété ortho, mais bien la variété para, qui est la plus toxique. Mais ici encore il faut être sur ses gardes, et ne pas généraliser. Ainsi les expériences de Wertheimer et Meyer ont démontré, que des trois toluidines c'est la variété méta, qui exerce une influence beaucoup plus prononcée sur la capacité respiratoire du sang et sur la température que les variétés ortho et para,

tandis que CURCI d'autre part n'a pu trouver de différences bien marquées entre les trois xylines (ortho, para et méta).

Un autre exemple frappant de la différence d'action physiologique, en cas de constitution parfaitement isomère, nous est donné par l'hydrobenzamide et l'amarine. Comme vous le savez, la seconde dérive de la première en soumettant celle-ci à une température de 120° C., ou en la chauffant en présence d'une lessive de potasse. Les deux substances ont la même molécule empirique et sont au point de vue chimique des corps de même espèce. Cependant l'hydrobenzamide $C_{21} H_{18} N_2$, le dérivé benzylidénique $(C_6 H_5 CH)_3 N_2$ est à peu près anodin; l'amarine $C_{21} H_{18} N_2$, le dérivé toluidénique $(C_6 H_3 CH_3)_3 N_2$ au contraire est un fort poison convulsivant. Selon LOEW il s'agit ici d'une transposition des molécules, parceque la groupe imidique, qui se trouve dans l'amarine, fait défaut dans l'hydrobenzamide. Sans contester l'exactitude de cette assertion, il importe de faire remarquer que l'hydrobenzamide n'est pas du tout une substance inactive (BÜLOW), comme on croyait autrefois.

Mais c'est la polymérisation surtout, qui nous fournit l'exemple le plus parfait de l'isomérie. Nous avons ici affaire à des combinaisons, où la relation quantitative réciproque des molécules et des atomes, leur place relative reste toujours identiquement la même. Le corps polymérisé se distingue seulement du corps primitif en ce qu'il est une, deux et même trois fois fixé sur lui même. Or un pareil doublement a une importance très grande au point de vue de l'action physiologique. Ainsi, par exemple, dans le monaldéhyde éthylique, lè dialdéhyde et le trialdéhyde, le rapport entre le nombre d'atomes de carbone, d'hydrogène et d'oxygène, reste en tout point égal: $C_2 H_4 O$, $(C_2 H_4 O)_2$, $(C_2 H_4 O)_3$. L'action physiologique de son côté est très différente. Le trialdéhyde, le produit artificiel qu'on appelle *paraldéhyde*, a une action somnifère bien *caractérisée*, propriété qui n'appartient pas, ou du moins seulement à très fortes doses, au mono- et au dialdéhyde.

Les importantes observations de BAUMANN et KAST, concernant la constitution chimique et l'action physiologique des *sulfones*, dont ils conclurent que l'action hypnotique d'un disulfone acétonique augmente d'intensité à mesure qu'il renferme plus de radicaux éthyliques, me paraissent rentrer dans le même ordre de faits. Il s'agit ici, il est vrai, de substances qui n'affectent pas entre elles des rapports de polymérie, mais puisque le SO_2, qui entre dans la combinaison, est indifférent à l'action physiologique, on pourrait ici également conclure que la cause de la plus grande activité du trional et du tétronal résiderait dans une simple augmentation du nombre des groupements éthyliques. Loin de nous l'idée d'inférer

de ces faits que les mêmes phénomènes se reproduiront pour tous les polymères. Nous ne pouvons au contraire que trop vous prémunir contre ces généralisations à propos d'un fait spécial unique. Et, dans l'espèce, personne ne peut prouver que les polymères du chlorure de cyanogène, et ceux de l'acide cyanique développent une action physiologique plus marquée que les corps originaires.

Pour montrer enfin de la façon la plus explicite que des modifications intimes de la constitution chimique peuvent entraîner des changements de l'action physiologique, il suffira d'appeler votre attention sur certains faits très démonstratifs, d'où il ressort que pour certaines substances l'effet qu'elles produisent est lié à un état moléculaire déterminé et que ces mêmes substances, revêtant un *état allotropique*, ne montrent plus d'effet ou n'ont du moins qu'un effet nettement mitigé. Nous connaissons par exemple un état allotropique du phosphore, notamment la variété rouge, qui ne possède que de faibles propriétés toxiques. Un seul et même glycoside ou alcaloïde se présente quelquefois sous forme de deux états moléculaires différents, et bien que dans ces deux états l'emplacement atomique soit parfaitement le même, ces états différents influencent notablement l'action physiologique. C'est ainsi que l'atropine et l'hyoscyamine, deux substances cristallisées et isomères, montrent une intensité différente d'action. La quinine a comme isomère la quinoïdine, mais la première est cristallisée, la seconde amorphe. La digitaline cristallisée et la digitaléine amorphe présentent à leur tour des différences d'état moléculaire évidentes. Or la quinine comme la quinoïdine, la digitaline comme la digitaléine se distinguent les unes des autres par la différence d'intensité *de leur action physiologique.* Il nous faut enfin signaler ce fait que, si l'on n'a pas trouvé jusqu'ici de grandes différences d'effet physiologique entre les ecgonines et cocaines dextro- et lévogyres, il n'existe cependant pas d'identité absolue d'action entre ces substances à activité optique opposée.

Si vous passez en revue tous les faits exposés jusqu'ici, vous en conclurez avant tout que ce n'est ni dans la composition chimique grossière, ni dans le nombre d'atomes, assemblés dans l'une ou l'autre substance, mais seulement dans le groupement relatif des atomes, dans les états moléculaires les plus intimes, dans les mouvements moléculaires les plus subtils, qu'il vous faut chercher la cause déterminante de l'action physiologique. En second lieu vous en conclurez, avec non moins de certitude, à l'impossibilité de prédire l'action physiologique de par la connaissance seule de ce groupement ou des états moléculaires, à moins que vous ne possédiez au préalable certains faits qui vous ont appris les effets

physiologiques déterminés de corps à structure parfaitement homologue. Certes, c'est un fait remarquable que l'emplacement du radical hydroxylique dans les composés appartenant à la série aromatique, soit qu'ils ne renferment aucune trace d'azote, soit qu'ils appartiennent aux dérivés pyridiques et chinoliques, aît une importance si grande au point de vue de l'influence de ces corps sur le coeur, sur le système nerveux central. Certes, c'est un autre fait non moins remarquable que tant de dérivés hydrogénés de la pyridine et de la naphthylamine possèdent un effet mydriatique; que tant de substances différentes, renfermant le groupement éthylique ou qui sont des dérivés de ce même radical (chloral, paraldéhyde, sulfonal, uréthane éthylique), montrent une action hypnotique. Ce serait néanmoins faire preuve de manque de perspicacité, si de ces faits spéciaux vous alliez déduire des conclusions générales, ayant pour but de signaler une fois pour toutes les groupements d'atomes nécessaires pour agir sur le coeur, sur le système nerveux central, sur la pupille, sur la production du sommeil. Vous négligeriez de propos délibéré le fait que des substances qui, à notre connaissance, n'ont pas la moindre relation avec les composés aromatiques, développent cette même action cardiaque et nerveuse; que la mydriase appartient à des substances qui ne renferment pas de trace d'azote, l'action soporifique à des composés chimiques dans la constitution desquels le groupement éthylique fait totalement défaut. Il nous faut répéter, jusqu'à l'ennui, que la source et la cause dernière du processus intime de l'action physiologique sont et resteront inconnues aussi longtemps que nous ignorerons la constitution chimique la plus intime de l'élément physiologique, dont la fonction se modifie sous l'influence d'une substance chimique quelconque.

Il n'en n'est pas moins vrai, que quelques auteurs croient pouvoir approfondir de plus près la détermination causale de l'action physiologique des médicaments et des poisons. Ils se basent sur des conceptions hypothétiques qui expliqueraient la structure chimique des tissus vivants. Loew, de Munich, a fait ainsi la tentative de réunir dans une formule générale l'action physiologique des médicaments et des poisons. A l'occasion du jubilé de Pettenkofer, il a publié un système naturel des actions toxiques, digne de toute notre attention. Il admet par exemple dans chaque albumine des cellules vivantes — donc dans tout protoplasme vivant — la présence de groupements aldéhydiques, parceque, entre autres, cette albumine est capable de réduire les sels d'argent. Or toutes les substances, qui même lorsqu'elles sont très diluées, peuvent donner une réaction avec des groupements aldéhydiques et amidiques sont infailliblement toxiques, parcequ'elles produisent des altérations dans la structure du protoplasme.

Je ne veux pas m'étendre plus amplement sur les hypothèses géniales de LOEW, qui ne me semblent pas exemptes d'opinions préconçues. J'en pourrais dire autant de l'hypothèse intéressante du Prof. CURCI, de Catane, qui dans ses „Rudiments de la nouvelle pharmacologie rationelle" vient d'assigner leur rôle aux éléments chimiques eux-mêmes, en admettant que dans les composés chimiques l'hydrogène agit comme un médicament excitant, le carbone comme un médicament paralysant, tandis que e. a. l'oxygène a la fonction particulière d'immobiliser les autres éléments, de leur faire perdre leur énergie. Mais il ne prend pour point de départ que la cellule nerveuse des animaux supérieurs, et son hypothèse ne vise pas si haut que celle de LOEW.

Il y a encore deux autres opinions, émises par LOEW, sur lesquelles je voudrais fixer votre attention. Il admet d'abord que, parmi les poisons substituants, les bases, qui renferment exclusivement l'azote sous forme de combinaison primaire (amides primaires), sont plus toxiques que celles qui renferment l'azote en combinaison secondaire (imides) et qu'enfin ces dernières sont de nouveau plus toxiques que celles qui renferment l'azote en combinaison tertiaire (nitriles). Dans les derniers groupes la stabilité chimique étant plus marquée que dans le premier, il admet en second lieu que dans toutes les combinaisons, dont la stabilité diminue par l'introduction de certains groupements chimiques, l'action physiologique se dessine d'autant plus que la molécule devient plus labile. L'introduction du radical OH, par ex., dans les poisons substituants (groupe des phénols) rend la combinaison plus instable; celle-ci se laisse scinder plus facilement et montre donc une activité plus marquée vis-à-vis du protoplasme vivant; l'introduction d'un atome d'hydrogène a tout juste l'effet opposé, tant au point de vue chimique que physiologique. Du moment que la combinaison devient plus stable par l'introduction du radical OH, comme c'est le cas par exemple pour les poisons catalytiques qui appartiennent à la série des acides gras, on voit survenir tout à fait le contraire de ce qui arrive quand la molécule devient plus labile; l'introduction du radical OH affaiblit l'action physiologique.

Cette dernière hypothèse jette une lumière toute spéciale sur l'importance du radical hydroxylique au point de vue de l'effet physiologique de certaines combinaisons; mais, à notre avis, il n'est pas encore permis de conclure d'un grand nombre de faits spéciaux à l'existence d'une loi générale.

Ce qui ressort, à notre avis avec évidence des recherches de LOEW (et de CURCI), c'est la grande activité physiologique de tous les groupes chimiques labiles, c'est le rapport intime de l'action physiologique avec l'état d'instabilité chimique, en d'autres termes,

avec l'intensité du mouvement moléculaire. Et sans admettre l'hypothèse de LOEW sur la nature aldéhydique du protoplasme vivant, sans approfondir, comme l'a essayé CURCI, l'action physiologique des éléments chimiques, nous pouvons déjà dès maintenant nous rendre compte d'un fait, que LOEW lui-même ne récuse pas, notamment qu'un seul et même poison provoque d'abord la mort du protoplasme à vitalité la plus forte. C'est que dans ce protoplasme les processus chimiques, les mouvements moléculaires sont les plus actifs, et dès lors cette sensibilité plus grande du protoplasme à forte activité vitale ne se montrera pas seulement vis-à-vis des agents chimiques, mais également vis-à-vis des agents mécaniques, thermiques et électriques. Finissons en concluant que les matériaux de construction, dont nous disposons à l'heure actuelle, ne suffisent pas encore pour donner une base solide à l'édifice, appelé un jour à réaliser l'harmonie de la structure chimique et de l'action physiologique des médicaments.

SIXIÈME CONFÉRENCE.

Stucture d'organes et de médicaments. Effet physiologique et thérapeutique.

Structure chimique des organes et sa signification au point de vue de l'effet physiologique. Action physiologique identique de substances hétérogènes: caustiques, poisons des globules rouges du sang, sialogogues, diaphorétiques etc.

Constitution physique du médicament et sa signification au point de vue de l'effet physiologique. Propriétés osmotiques (POISSEUILLE, LIEBIG, DE VRIES, VAN 'T HOFF). Etat d'aggrégation; corpora non agunt nisi soluta. — Constitution physique des organes et son importance au point de vue physiologique. Imbibition, perméabilité. Expériences de HAMBURGER.

Action médicamenteuse comparable à une modification passagère quantitative de la fonction d'un ou de plusieurs organes ou groupes d'organes.

Modifications apparentes dans la structure histologique d'organes pendant la période de l'action médicamenteuse. Expériences de BINZ et ROSSBACH et d'autres sur l'action anesthésique; de GAULE sur les dérivés de la pipéridine.

Effet des remèdes sur les malades et sur les personnes saines; différence entre l'effet physiologique et thérapeutique. Identité chez les malades et les personnes saines des organes sensibles à l'action médicamenteuse. Explication de la différence d'effet par la dépendance réciproque des organes, par des variations dans la résorption ou l'excitabilité en cas de santé et de maladie etc.... Exemples de la différence d'effet: opium, antipyrétiques.

Messieurs. A l'effet de justifier notre thèse, admettant que l'action d'un médicament ou d'un poison est le résultat d'une réaction entre certains organes ou groupes d'organes et la substance chimique introduite, nous avons dans nos séances précédentes démontré, par une série d'exemples, l'existence d'une relation intime entre la structure chimique des médicaments et leur action physiologique. Il serait infructueux de jeter de plus ample lumière sur l'importance de ce premier facteur: la constitution chimique des médicaments. Mais nous ne nous sommes pas lassés un seul moment de vous avertir que la constitution chimique du protoplasme des organes et groupes d'organes est un facteur non moins important, nous dirions presque le facteur capital dans la production de l'effet physiologique. Malheureusement la vraie structure chimique des organes et groupes organiques de l'organisme animal est

encore entourée aujourd'hui de bien d'obscurités: il n'existe même, sur la composition chimique du protoplasme, que quelques vagues hypothèses. Sans décider, à l'heure qu'il est, si un jour la chimie physiologique parviendra à nous faire connaître, dans tous ses détails, le groupement atomique du protoplasme vivant, nous savons, que notre connaissance actuelle se réduit à celle de la constitution de quelques rares débris, qui en ont fait partie. Nous savons que, pour avoir quelques notions de la composition chimique des tissus vivants, il nous faut au préalable détruire la vie. Nous avons conscience que, malgré toutes les expériences et toutes les découvertes, la chimie n'a pas réussi encore à nous donner une conception valable de la constitution de l'albumine morte. Vous ne serez donc pas étonnés de ce que je ne puisse pas utiliser des comparaisons chimiques et des formules rationnelles pour vous faire saisir en détail *l'importance de la constitution chimique de certains organes ou groupes d'organes au point de vue de l'action du médicament.* Nous nous bornerons à énumérer quelques exemples qui prouvent que, sous l'influence de substances entièrement hétérogènes, il se produit dans un seul et même organe ou groupe d'organes des modifications dont le résultat final est absolûment identique. Le raisonnement nous conduit alors logiquement à la conclusion que l'organisation chimique seule, encore ignorée, de l'organe est capable d'expliquer l'identité des résultats obtenus sous l'influence de conditions chimiques extérieures de nature différente. Quand nous voyons l'urée, sous l'influence de l'acide sulfurique, par l'ébullition avec les alcalis, par l'intervention d'un ferment non figuré, produire chaque fois de l'ammoniaque, nous pouvons conclure de ce fait que le développement d'ammoniaque — ou cette activité formatrice de l'ammoniaque, comme on pourrait l'appeler — est déterminé par la constitution chimique de l'urée.

Je me permets, pour vous donner un premier exemple de l'action physiologique identique de substances hétérogènes, d'appeler votre attention sur ce fait que les acides forts, les bases fortes et les solutions concentrées de sels métalliques, bien qu'étant des substances, dont la constitution chimique présente des différences immenses, agissent uniformément sur les tissus vivants, en se montrant *caustiques.* La décomposition de l'albumine, qui entre dans la composition de tous les tissus et qui est attaquée par ces substances différentes, est la cause de ce résultat identique produit par des composés chimiques de nature diverse. Cet exemple n'est pas tout à fait probant, parcequ'à côté de la constitution chimique du tissu vivant, avec lequel le caustique est mis en rapport, il y a la structure physique qui subit de ce même chef des changements importants.

Tous les caustiques en effet enlèvent l'eau aux tissus vivants et les mettent ainsi dans des conditions physico-chimiques incompatibles avec la vie.

Un second fait, appartenant au même ordre de phénomènes et qui a une valeur démonstrative plus grande, parce qu'il a trait à un élément histologique et physiologique déterminé, consiste dans l'effet entièrement identique produit sur les globules rouges du sang par l'inhalation de l'hydrogène arsenié, de l'injection hypodermique de glycérine, de l'injection intraveineuse des acides biliaires, de l'eau distillée etc. Toutes ces substances sont encore une fois très différentes au point de vue chimique. Pourtant, sous l'influence de tous ces agents, les hématies meurent et perdent leur hémoglobine. La cause de cette action identique de corps aussi différents doit ici également résider, entre autres, dans la structure chimique de la grande molécule qui réunit dans le globule rouge la lécithine à l'hémoglobine, et probablement encore à d'autres substances.

Vous pourriez de nouveau récuser la valeur de ces exemples, parcequ'il ne s'agit pas, dans l'espèce, d'une vraie modification de la fonction, mais bien de la suppression totale; or la mort et la destruction des tissus peuvent difficilement entrer en ligne de compte comme une action médicatrice. Nous voulons donc vous faire remarquer aussitôt que provisoirement il faut recourir, pour expliquer *l'identité d'action sialagogue* du *mercure*, de la *pilocarpine* (appartenant au groupe de la pyridine) et de la *muscarine*, à l'organisation chimique de la glande salivaire; pour expliquer l'identité de l'action diurétique du *nitrate de potasse*, de la *caféine* et de *l'apiol* à la structure chimique propre des épithéliums spécifiques des canalicules urinifères; comme pour expliquer le fait que des substances chimiques aussi éloignées les unes des autres que les *huiles essentielles*, les *acides résineux*, les *alcaloïdes*, les sels *inorganiques* et *organiques*, sont tous capables de provoquer de l'hyperémie et une faible inflammation de nature passagère, il faut admettre l'organisation chimique spéciale des tissus vivants avec lesquels ces substances entrent en contact.

Après avoir mis en relief l'importance de la structure chimique du médicament et de l'organe au point de vue de la production de l'effet physiologique, il nous faut faire ressortir l'importance de la *structure physique* de ces deux mêmes facteurs au même point de vue. Considérons avant tout la nature physique du médicament et rappelons nous les belles recherches de DE VRIES, de VAN 'T HOFF et de tant d'autres, qui nous ont appris que des propriétés physiques de la plus grande importance: la température de fusion, la température de congélation, la pression osmotique, la conductibilité électrique, sont sous la dépendance di-

recte du poids moléculaire des substances. Ainsi l'on sait déjà depuis longtemps que les *propriétés osmotiques* des médicaments sont très importantes au point de vue de la *rapidité* avec laquelle se produit leur action, comme l'ont très bien entrevu le célèbre physicien français POISSEUILLE et le non moins célèbre chimiste allemand LIEBIG. Le premier attribuait l'action déprimante de l'alcool sur le cerveau à la grande rapidité, avec laquelle il se meut dans des tubes capillaires. LIEBIG de son côté mettait entièrement sur le compte de leurs caractères de diffusibilité l'action nettement purgative de toute une catégorie de soi-disant sels neutres. Mais ce qu'ils n'avaient pas pu prévoir s'est réalisé de nos jours et tous ces phénomènes osmotiques rentrent dans le cadre des phénomènes physico-chimiques. Nous savons aujourd'hui que l'énergie chimique des solutions aqueuses des sels neutres est des plus importantes, qu'elle s'accroit avec leur dilution, et que dans toute solution les molécules tendent à s'éloigner les unes des autres, comme s'il s'agissait d'un gaz. Nous savons encore que du moment, où nous avons à faire à des électrolytes, le mouvement moléculaire, l'énergie chimique s'accroit encore.

Cette conception physico-chimique des solutions, qui nous fait considérer la pression osmotique etc. comme une fonction du poids moléculaire de la substance en solution, nous fait comprendre l'importance capitale d'une des propriétés physiques des médicaments au point de vue de leur action physiologique. Nous voulons parler de l'état d'aggrégation du médicament employé. L'état solide en effet est tout à fait impropre à faire naître de l'énergie chimique, à provoquer une réaction entre la cellule vivante et la substance chimique employée. Nous pouvons donc appliquer à la pharmacodynamie comme à la chimie le précepte: *Corpora non agunt nisi soluta.* Ce n'est pas à dire que l'application d'une matière solide, mise en contact avec l'une ou l'autre partie de l'organisme animal, doive toujours passer inaperçue. Le tissu vivant peut dans ce cas montrer parfaitement de la réaction, mais il ne s'agit alors que d'une simple action mécanique, c'est-à-dire d'une action à laquelle la constitution chimique de la matière solide reste totalement indifférente.

Pour éviter tout malentendu, nous devons vous faire remarquer le *pouvoir propre à l'organisme vivant de faire passer à l'état de dissolution des substances absolûment insolubles*, qui en dehors du corps résistent souvent aux réactifs chimiques les plus énergiques. Vous aurez l'occasion de rencontrer plus d'un exemple qui vous montrera que des substances solides et totalement insolubles sont capables de développer une action thérapeutique ou toxique; qu'après être modifiées et transformées par l'organisme vivant elles parviennent à s'introduire dans le sang et les tissus, et qu'elles peuvent devenir

des remèdes très actifs. Ne croyez pas pourtant qu'il s'agit là d'un pouvoir exceptionnel, spécifique de l'organisme vivant. Les belles expériences de NAEGELI nous ont appris qu'il n'y a pas d'insolubilité absolue, que du moment où la substance, regardée comme insoluble, se trouve pendant quelque temps dans une très grande masse d'eau, une partie minime de cette substance entre en solution. Tout organisme vivant représente une très grande masse d'eau et, la chaleur animale et les produits de sécrétion des cellules y aidant, le phénomène de l'action physiologique des substances insolubles s'explique parfaitement, sans faire intervenir l'action soi-disant vitale des cellules.

Quant à l'autre face du problème, la structure physique des tissus, nous comptons parmi les premières conditions de la vitalité des cellules leur *imbibition aqueuse* appropriée et suffisante, leur *perméabilité* ou *imperméabilité* pour les matières dissoutes. En mettant la cellule en contact avec certaines substances irritantes ou avec des caustiques, nous provoquons des phénomènes, que DE VRIES a nommés *plasmolytiques*, c.-à-d. des changements dans la structure physique des tissus, marchant de pair avec des modifications chimiques. HAMBURGER nous apprit récemment à connaître la perméabilité particulière du globule rouge du sang. Il résulte de ses recherches minutieuses que l'action déshémoglobinisante de différents médicaments provoque en même temps des modifications dans la structure physique du globule.

Après tout ce qui a été dit, posons la question: En quoi consiste en fin de compte la réaction entre le médicament et l'élément organique? Comment se manifeste cette réaction, cet échange d'actions? Comment se manifeste *l'action d'un médicament?* D'une façon constante et simple par le *changement de la fonction physiologique* de l'un ou de l'autre organe ou élément organique, que ce soit une cellule primitive, une cellule ganglionnaire, une cellule glandulaire ou quelqu'autre élément physiologique, mis en contact intime avec la substance chimique. La modification de fonction n'est jamais, de par sa nature même, une modification qualitative. L'élément biologique ou physiologique, une fois constitué, ne change plus et ne peut donc plus revêtir de fonction physiologique nouvelle, non inhérente à sa structure spécifique. La fonction est exclusivement *modifiée dans le sens quantitatif;* elle parait exagérée ou affaiblie sous l'influence de l'agent chimique. Ou pourrait encore dire: que les échanges organiques, propres à l'organe ou à l'élément organique, augmentent ou diminuent d'intensité sous l'influence du médicament.

Ces modifications quantitatives de la fonction physiologique *passent* d'ailleurs en général plus ou moins r

temps plus ou moins long l'effet cesse; l'élément organique retourne à l'état normal ou au „statu quo ante", à moins qu'un ébranlement trop violent n'en aît provoqué la mort. Nous remettons à plus tard la discussion de la question de savoir ce qui se passe durant le contact intime de l'élément organique et du médicament et quels processus intimes accompagnent la réaction; mais nous voulons traiter ici sur le champ deux autres questions qui affectent un rapport étroit avec celle de l'action médicamenteuse.

La première de ces questions est celle-ci: les divers processus physico-chimiques et biologiques, dont le résultat final s'appelle *l'action médicamenteuse*, trouvent-ils aussi leur expression dans des *modifications constatables des éléments histologiques* dont se composent les organes ou les groupes d'organes? La réponse à cette question me semble assez difficile à fournir. Personne ne contestera que l'action des caustiques sur les différents éléments histologiques, que l'action déshémoglobinisante de toute une série de substances, ne s'accompagnent de modifications sensibles dans la structure histologique. Mais, dans ces cas, il s'agit, strictement parlant, d'une destruction violente et non d'une action thérapeutique. Or si nous disons que la solution de la question posée est éminemment difficile, nous n'avons en vue que *les modifications de la structure histologique pendant l'action médicamenteuse ou toxique passagère.* Les observations de Binz, Rossbach et Ranke, qui constatèrent dans le protoplasme des cellules ganglionnaires du cerveau et de la moelle, sous l'influence du chloroforme et des anesthésiques, comme aussi de divers alcaloïdes, des changements de structure se rattachant à la coagulation de l'albumine, ces observations, permettez-moi de vous le dire, me semblent peu démonstratives au point de vue qui nous occupe. Des changements survenant dans des coupes microscopiques de certaines parties du système nerveux central, c'est-à-dire de parties mortes, soumises sous le microscope même à l'influence des moyens anesthésiques et narcotiques, ces changements ne sauraient avoir plus de valeur que celle d'une réaction microchimique ordinaire. Rien n'est venu démontrer jusqu'ici, et il est même éminemment invraisemblable, que dans l'action médicamenteuse il s'agisse d'altérations aussi grossières ou que les effets narcotiques et anesthésiques soient liées à des modifications aussi importantes de la structure histologique. Dans ces conditions d'ailleurs la disparition totale de l'effet, qui caractérise avant tout l'administration des narcotiques et anesthésiques, serait tout à fait incompréhensible. Ce n'est pas à dire toutefois, que la texture morphologique intime de la cellule nerveuse ne puisse subir certaines modifications que nous ne parvenons pas encore à démontrer objectivement par nos moyens d'exploration

actuels. La modification médicamenteuse et toxique n'est qu'une modification fonctionnelle et celle-ci entraîne une modification trophique et morphologique, comme ARNDT l'a fait bien ressortir dans ses belles considérations sur les nerfs trophiques, comme CAVAZZANI l'a encore démontré récemment à l'égard de l'influence de l'excitation du nerf coeliaque sur l'apparence histologique des cellules hépatiques. Ces modifications morphologiques marchent de pair avec l'état de repos et l'entrée en fonction de l'élément physiologique. Notons encore comme preuve en faveur de cette modification morphologique que beaucoup de médicaments ont une action chronique, c'est-à-dire qu'administrés durant un certain temps, même à dose médicamenteuse, ils parviennent à entraîner des modifications trophiques et morphologiques durables. Dans la question de ces changements morphologiques il importe surtout de spécialiser. Chaque tissu est un tissu „sui generis". Ainsi les faisceaux musculaires primitifs, les cellules glandulaires, dont la fonction amène une variation de leur apparence morphologique, soumises à l'influence de médicaments capables de les faire passer du stade de repos au stade fonctionnel ou vice-versa, manifesteront dans ces conditions les changements connus et habituels de leur texture.

Nous ne pouvons abandonner cette question sans avoir appelé votre attention sur les intéressantes observations de GAULE et GÜRBER, quoiqu'elles exigent encore, à notre avis, à bien des points de vue, de nouvelles confirmations. GAULE étudia l'influence exercée sur les globules rouges par la pipéridine, un corps que vous connaissez déjà. Il constata que cette substance, introduite dans le sang des mammifères, finissait par faire succomber l'animal servant à l'expérience. Il reconnut le même effet *aux dérivés de substitution de la pipéridine*, dans lesquels l'atome d'hydrogène était remplacé par une, deux ou trois fois par le radical CH_3. Un de ces dérivés de la pipéridine, où deux atomes de H sont remplacés par CH_3, porte le nom de *lupétidine* [$C_5 H_8 (CH_3)_2 NH$] et dérive de la lutidine. Le globule rouge du sang, persistant comme tel, laissait sortir sous l'influence de ce corps des gouttelettes de son contenu que l'on voyait nager dans le plasma sanguin. Or il constata une différence nette dans le nombre de gouttelettes d'après qu'on faisait usage de pipéridine ou de lupétidine. Leur nombre était sensiblement plus grand sous l'influence de la lupétidine, de sorte que l'on pourrait conclure de ces faits que la nature de la modification des éléments morphologiques serait influencée par le nombre d'atomes ou de groupements atomiques actifs, que renferme le médicament Mais cette conclusion me paraît, au moins encore à cette heure, trop peu fondée.

Il nous reste encore maintenant à traiter une seconde question

non moins importante. Elle se rapporte à l'identité ou la non identité d'action d'une même substance chimique ou médicament chez l'homme bien portant et chez l'homme malade. On pourrait la formuler comme suit: *L'action d'un médicament est-elle la même chez l'individu bien portant et chez l'individu malade?*

Cette question nous ramène sur le terrain plus pratique de la thérapeutique. A sa solution se lie intimement la réponse à cette autre question: les éléments organiques se trouvent-ils à l'état pathologique dans les mêmes conditions qu'à l'état physiologique? Il nous faut sans aucun doute donner à cette question une réponse négative. Les éléments organiques se trouvent en effet à l'état pathologique sous d'autres conditions qu'à l'état physiologique. On comprend donc qu'il sera impossible de prédire l'action chez le malade d'une substance chimique en se basant uniquement sur son action chez l'homme ou l'animal entièrement normaux, à moins de connaître les conditions modifiées dans tous leurs détails. Il n'y a qu'un principe, qui puisse nous servir de guide, c'est que *chez le malade les organes ou groupes d'organes, qui réagiront à l'égard de la substance chimique introduite*, ne seront pas autres que ceux qui sous cette influence subissent aussi chez *l'homme sain* des modifications fonctionnelles. La connaissance des organes qui montrent à l'état normal une réaction vis-à-vis d'une substance chimique déterminée et de la manière dont se manifeste cette réaction constituent donc le premier principe naturel de la pharmacothérapie, comme l'avait déjà reconnu si justement HAHNEMANN, l'homme tant de fois bafoué. Mais ce principe lui-même ne semble pas entièrement juste, si l'on s'en rapporte seulement à une appréciation superficielle des résultats thérapeutiques, obtenus en clinique par l'administration de certains remèdes. Et en effet, l'on voit se produire plus d'une fois chez le malade, après l'introduction d'un médicament quelconque, une modification fonctionnelle des organes et des éléments organiques qui, lors de l'expérimentation chez l'homme et l'animal normal, s'étaient montrés tout a fait indifférents vis-à-vis de ce même médicament. Mais si l'on analyse ces faits avec rigueur, on voit que la différence apparente d'action chez le malade et chez l'homme normal ne parvient pas à ébranler la justesse du principe énoncé plus haut. En effet, ce n'est que grâce à la *dépendance réciproque étroite des organes* et à l'altération fonctionnelle de l'organe sensible vis-à-vis du médicament administré, tant à l'état pathologique qu'à l'état physiologique, que l'on voit se produire chez le malade d'une *manière indirecte des modifications fonctionnelles des organes insensibles à son action.*

Il faut en outre attacher une grande importance au changement des conditions où se trouvent les organes à l'état pathologique. Ce sont

ces conditions changées, qui font en sorte que le résultat final de l'effet chez le malade, *l'effet thérapeutique*, s'écarte parfois en apparence du tout-au-tout de l'effet physiologique, malgré que la réaction se soit opérée dans les mêmes organes ou groupes organiques. Dans la pluralité des cas, on administre des remèdes qui, pour pénétrer jusqu'au milieu intérieur de l'organe sensible, demandent à être introduits dans le sang. Or si vous considérez combien cette introduction (*résorption*) pourra être modifiée à *l'état pathologique*, vous comprendrez qu'en administrant une dose égale d'un seul et même médicament, la fraction, qui en arrivera jusqu'à l'organe sensible, pourra être très différente en cas de santé et en cas de maladie. Représentez vous en outre *l'état d'irritabilité tout différent*, dans les *cas pathologiques*, des tissus cellulaires, des éléments organiques, jusqu'au milieu intérieur desquels le médicament parvient, leur équilibre devenu ou plus stable ou plus labile qu'à l'état physiologique, de sorte qu'une excitation légère peut entraîner un effet d'intensité disproportionnée ou une excitation forte produire un effet relativement trop faible, et vous aurez en main le mécanisme qui vous explique une série de phénomènes en apparence contradictoires.

Nous ne vous citerons provisoirement que les deux exemples qui suivent pour confirmer nos assertions. L'opium influence, tant chez l'homme sain que malade, un ensemble d'appareils qui gouvernent les mouvements péristaltiques de l'intestin. Le résultat définitif de la réaction entre l'opium et ces appareils consiste dans un ralentissement du mouvement péristaltique, dans une diminution du nombre des selles tant normales que diarrhéiques. Dans la péritonite au contraire, dans la colique saturnine, l'administration de l'opium entraîne un résultat tout à fait opposé. Ici en général l'opium, qui est constipant, développe un effet laxatif. Pourquoi? Parceque dans le cas de péritonite, de colique saturnine, les appareils nerveux, régissant le péristaltisme intestinal, se trouvent dans un état d'hyperexcitabilité et que cette irritabilité anormale est continuellement entretenue dans le premier cas par l'excitation des fibres nerveuses sensibles, dans le second cas par l'atome de plomb circulant dans l'organisme. Or l'opium enlève, comme nous le disions, l'hyperexcitabilité; il a un effet asthénique, calmant; l'appareil de la péristaltique retourne à son état normal et reprend sa fonction régulière. Il faut ajouter qu'à cause de l'état pathologique intestinal l'opium se résorbe plus lentement et en plus faible quantité; il arrive rarement que, même après l'usage de doses relativement fortes, il pénètre jusqu'au milieu intérieur de l'organisme autant d'opium que dans l'état physiologique.

Nous empruntons le second exemple à l'effet différent produit

par les antithermiques à l'état de maladie et à l'état de santé. Ces substances agissent, dans le premier cas comme dans le second, sur le même appareil, qui gouverne la régulation de la température. Or chez l'homme sain, à température normale, on ne constate de l'abaissement thermique qu'après l'administration de doses très fortes, manifestement toxiques: chez les fébricitants, au contraire, du moment que les antipyrétiques agissent, il suffit de doses relativement faibles, pour entraîner toujours et invariablement l'hypothermie, sans que d'ordinaire on constate des symptômes toxiques. On peut parfaitement expliquer ces phénomènes contradictoires en admettant chez l'individu sain, apyrétique, une excitabilité du centre thermo-régulateur, qui tranche avec l'instabilité de l'équilibre où se trouve ce même centre chez les fébricitants pendant toute la durée de la maladie pyrétique.

Prenant en considération l'organisation compliquée de l'être vivant et notre connaissance imparfaite des modifications qui s'y opèrent dans les cas pathologiques, nous croyons nécessaire de défendre énergiquement le „in medicina plus valet experientia quam ratio"; de regarder comme une source d'instruction nécessaire les observations pharmacothérapeutiques, recueillies par la clinique. Mais si nous désirons connaître, avec une certitude parfaite, les organes et les groupes organiques qui se distinguent par une électivité spéciale vis-à-vis du médicament employé; si nous voulons appuyer notre intervention clinique empirique sur une base vraîment scientifique et reconnaître l'origine et la valeur de la source pharmacothérapeutique, nous ne pouvons pas un instant nous dispenser des recherches sur l'action physiologique des médicaments. C'est dans la voie scientifique seule que nous trouvons le guide qui mérite notre confiance.

SEPTIÈME CONFÉRENCE.

Action locale et générale (éloignée, résorptive) des médicaments. Influence de l'endroit de l'application sur la résorption.

Distinction entre l'action locale et générale (ou éloignée). Les deux sont des effets primaires. Action secondaire. Condition de l'action générale; présence du médicament dans le sang artériel. Rôle passif du sang (expérience sur l'action générale chez les grenouilles injectées avec de l'eau salée). Absence de cette action en cas de présence du médicament dans le sang veineux exclusivement (expériences faites au moyen de l'injection d'hydrogène sulfuré dans le rectum).

Intensité de l'action locale d'un médicament. Intensité de l'action générale; sa subordination à la valeur des quantités résorbées, éliminées ou modifiées dans l'organisme.

Influence de l'endroit d'application sur la quantité absorbée. Lieux et modes d'application des médicaments.

A. Administration interne (bouche, estomac).

B. Administration externe.

I. Muqueuses. *a*. muqueuse du rectum et son activité de résorption, *b*. muqueuse de l'oeil, de l'oreille et du nez, *c*. muqueuse de l'appareil génito-urinaire (vessie, urèthre, vagin). Expériences de Ashdown. *d*. muqueuse des voies respiratoires (administration de corps gazeux et volatils, de liquides injectés dans la trachée; inhalation de liquides pulvérisés) et son activité résorbante.

Messieurs. Il résulte clairement de l'exposé fait dans notre dernière leçon que l'activité d'un agent pharmaceutique ne se manifeste qu'en cet endroit ou en ces endroits où siègent l'organe ou les organes qui se distinguent par une électivité spéciale vis-à-vis du médicament employé. L'action médicamenteuse est donc en tout cas une action locale. Mais ce principe, de la justesse duquel vous ne douterez pas un instant, n'a de valeur que pour autant que nous nous plaçions à un point de vue théorique tout à fait général. Il n'en est plus ainsi, quand nous nous plaçons à un point de vue thérapeutique pratique vis-à-vis de l'organisme humain et celui des animaux supérieurs, avec les endroits variés qu'ils offrent à l'application des remèdes. Nous savons qu'alors les organes

et groupes organiques les plus importants ne parviennent à se mettre en contact avec la substance chimique, que quand le courant sanguin a charrié celle-ci jusqu'au milieu intérieur de l'élément organique. Voilà pourquoi nous distinguons des *actions* qui se manifestent à *l'endroit même d'application* et des *actions* qui ne se développent qu'en un *endroit du corps*, plus au moins *éloigné* du lieu d'application, vers lequel le sang a transporté la substance chimique. Nous appelons la première action *actio localis (action locale)*; la seconde *actio remota (action éloignée).* C'est à juste titre qu'on nomme aussi cette dernière: actio generalis (*action générale*) ou encore *action par résorption*, parcequ'en effet la substance chimique doit être reprise par le sang, pour atteindre toutes les régions alimentées par ce dernier. Ces dénominations, qui ont acquis droit de cité et qui présentent un grand intérêt pour le clinicien, ne manquent pas cependant, il faut l'avouer, d'une certaine équivoque. Grâce à la connexion intime et réciproque des divers organes, il se produit souvent un effet manifeste en un endroit très éloigné de celui qui a été primitivement mis en contact avec le médicament. L'agent pharmaceutique n'a absolument pas pénétré jusqu'à l'organe éloigné. Il n'y développe pas et n'y peut développer aucune action. Cependant l'effet produit est également un effet éloigné dans le vrai sens du mot. Certains pharmacologistes d'ailleurs donnent ce nom à cet effet indirect ou secondaire. Cela donne lieu, à notre avis, à une confusion. Il vaut mieux de distinguer, une fois pour toutes, les actions ou effets des médicaments en *primaires* et *secondaires*, et d'entendre par *actions primaires* les *modifications* fonctionnelles de l'organe ou des groupes organiques, provoquées par la *présence du médicament lui-même;* par *actions secondaires ou indirectes* les *modifications* fonctionnelles des autres organes, causées par l'effet primaire. Celles-ci ne dépendent nullement de la présence en plus ou moins faible proportion du médicament dans l'organe, n'ont rien à voir avec cette présence et ne doivent leur origine qu'à la *dépendance intime et réciproque de tous les organes*, en vertu de l'organisation compliquée de l'organisme. *L'action locale* et *l'action générale* ont donc la *même* signification. Elles sont des *actions primaires*, *directes*, *dépendant de la substance chimique elle-même*, introduite dans l'organisme dans un but médicateur.

Nous ne parlons donc pas d'action éloignée ou générale dans le cas où de *l'acide sulfurique* concentré, appliqué sur la *muqueuse gastrique*, y détermine la nécrose et lorsque chez l'individu empoisonné par cet acide il se produit des *altérations de l'activité cardiaque*, de la *fonction respiratoire* et de la *pression sanguine*. Ces dernières actions sont dues à des phénomènes réflexes, provoqués par la forte irritation

des terminaisons du vague dans l'estomac, et se réalisent par l'intermédiaire des centres cardiaque, vaso-moteur et respiratoire de la moelle allongée. Il n'y a donc là qu'un effet indirect, *un effet secondaire* de l'effet local primaire, car le médicament n'a pas pénétré jusqu'à la moelle allongée, dont la fonction est modifiée.

A l'appui de notre thèse, nous citerons un second exemple emprunté à *l'action diurétique de la digitale* dans les maladies du coeur et nous rappellerons en même temps encore une fois à vos souvenirs la différence d'action des médicaments chez l'homme malade et chez l'homme normal. Chez l'homme et l'animal normaux la sécrétion urinaire ne se modifie pas sensiblement par l'emploi de la digitale; chez les cardiaques, au contraire, elle monte souvent sous son influence de 500 c.c. à 2, 3 et même à plusieurs litres par 24 heures. Cette action pourrait très bien être une action primaire, éloignée, résorptive, vu que la digitale est conduite par le sang jusqu'aux reins. Et cependant elle constitue une action indirecte, secondaire, puisque l'expérience nous apprend que chez les individus normaux le rein ne se montre pas sensible à l'influence de la digitale. L'affection cardiaque avait produit une stase veineuse rénale, qui avait entraîné une diminution de la diurèse. L'action primaire, éloignée, résorptive, de la digitale s'est manifestée par une amélioration de l'activité cardiaque; la tension sanguine s'est élevée, la vitesse du courant sanguin a augmenté dans tous les organes et aussi dans le rein; l'état de narcose, dans lequel cet organe se trouvait réduit de par la stase veineuse, s'est dissipé et la *diurèse plus active* et meilleure s'est produite, comme *un effet secondaire de l'action primaire éloignée*, qui n'a rien de commun avec la présence de la digitale dans le rein.

Nous devons maintenant nous occuper, en tout premier lieu, de la *condition* nécessaire à *la production de l'action éloignée ou générale des médicaments*, condition qui ne saurait être trouvée ailleurs que dans la présence, à un moment donné, d'une certaine quantité de la substance dans les organes ou groupes organiques éloignés. Cette condition indispensable n'est remplie que dans le cas où, à un *moment donné*, il se trouve une *quantité déterminée du médicament dans le sang*, à savoir dans le *sang artériel*. Ce n'est que par cette voie qu'il peut pénétrer jusqu'au milieu intérieur et atteindre l'organe sensible à son action.

Le sang d'ailleurs ne joue en *général*, dans ce processus, qu'un rôle *tout à fait passif*. Il représente la grande rivière, la grande voie fluide, par laquelle le médicament est transporté jusqu'aux organes. Rendons ce rôle passif du sang encore plus saisissable par une expérience. Démontrons comment l'on peut jusqu'à un

certain degré se passer du sang pour la production de l'action éloignée ou résorptive, pourvu seulement que dans les tubes élastiques qui partent du coeur circule un liquide indifférent, d'une manière aussi continue et avec la même régularité que le liquide oxygéné, riche en hémoglobine et en albumines, que nous appelons sang. Sur cette planchette de liège nous avons fixé, au moyen de quelques épingles, une grenouille, dans le système vasculaire de laquelle nous avons remplacé presque totalement le sang par une solution de chlorure sodique à 6°/₀₀. Une pareille grenouille, injectée d'eau salée, subit, sous l'influence, entre autres, du chloroforme, tout à fait la même perte de sensibilité et de motilité qu'une grenouille normale. *L'effet du chloroforme* n'est donc *pas le moins du monde dépendant du sang;* mais le sang n'est que la voie par laquelle le chloroforme parvient jusqu'aux cellules ganglionnaires du système nerveux central. Nous n'emploierons toutefois pas le chloroforme chez cette grenouille exsangue. Si en effet nous déposions sous cette cloche de verre, à proximité immédiate de l'animal, une éponge trempée de chloroforme, vous pourriez nous objecter, vu que tout le coeur et une grande partie du foie sont à nu, que les vapeurs du chloroforme ont pénétré d'une façon directe jusqu'aux parties dénudées. Vous pourriez mettre donc en doute la valeur de l'expérience; vous pourriez attribuer l'insensibilité et l'immobilité constatées, non à une action primaire éloignée du chloroforme sur les cellules ganglionnaires, mais à une action secondaire, due à l'arrêt du coeur. Nous ne nous trouverions pas en peine pour anéantir cette objection, mais nous ne voulons pas que vous puissiez garder le moindre doute sur la valeur de ces expériences. Nous instituons donc l'expérience de telle façon qu'elle fournisse une preuve péremptoire de la justesse de cette règle: que le sang ne joue, dans l'action éloignée des médicaments, qu'un rôle très accessoire.

Nous vous prions de jeter d'abord un coup d'oeil sur ces deux grenouilles, qui toutes deux ont été fixées dans la position dorsale

---

[1]) On prépare la grenouille salinisée de la façon suivante. Dans le bout central de la veine abdominale on introduit une canule et on y laisse couler durant quelques heures une solution de NaCl 0,6°/₀, contenue dans un réservoir sous une pression moyenne. On doit en outre prendre soin que le sang puisse convenablement s'écouler par les vaisseaux sectionnés: Il faut donc de temps en temps écarter les petits coagulums qui se forment presque partout dans les vaisseaux cutanés et musculaires coupés. On ne peut pas pousser trop loin le remplacement du sang par la solution physiologique (Kronecker); en effet quand *tous* les globules sanguins ont d[illegible] façon absolue, l'animal succombe. La grenouille il est vrai parvi[illegible] fort peu de globules rouges; 90 à 95°/₀ de sang peuvent aisém[illegible] par la solution saline; mais, en cas d'absence *absolue* de sang [illegible] devient en fin de compte impossible, même pour la grenouill[illegible]

sur des planchettes de liège et préparées ensuite par l'incision transversale du sternum et la section de quelques petits muscles, de telle façon que les organes thoraciques et une partie de l'abdomen sont directement visibles. L'une est une grenouille normale, qui vient à peine de sortir du cuvier; l'autre est une grenouille qui, déjà depuis 24 heures, a le *sang remplacé* par la solution physiologique. Vous remarquerez que le coeur de ces deux animaux se contracte à peu près avec la même force et la même fréquence; nous pouvons en outre vous certifier que la grenouille sans sang n'a pas opposé une moindre résistance, lors de la fixation sur la planchette de liège, que la normale. Un coup d'oeil suffit pour distinguer les deux animaux l'un de l'autre. Le coeur de la grenouille exsangue est flasque et pâle; le bulbe aortique laisse voir comme contenu vasculaire un liquide incolore; on ne distingue plus nulle part de couleur sanguine; le foie a pris la couleur de la bile et est devenu vert-jaune; les muscles ont une couleur jaune-brunâtre. Chez l'autre grenouille, qui durant la préparation n'a pour ainsi dire pas perdu de sang, celui-ci, riche en oxygène, circule d'une façon ininterrompue à travers tous les tissus et fait ressortir nettement toutes les particularités qui caractérisent l'intensité des pulsations cardiaques. Nous prenons à l'heure actuelle une *solution très faible de strychnine* (0.1°/₀), dont nous injectons chez les deux animaux, au moyen d'une seringue à injection hypodermique, une très minime quantité (0,2—0,3 c. c.) sous la peau de la partie supérieure et du côté interne de la cuisse postérieure gauche. Pour pouvoir développer son action primaire éloignée, la strychnine doit être transportée jusqu'au système nerveux central. Ce phénomène, comme vous le voyez, se réalise, aussi bien chez la grenouille exsangue que chez l'animal normal, au bout de quelques minutes; car les deux animaux présentent manifestement l'hyperexcitabilité réflexe et les accès tétaniques, si caractéristiques de l'action de la strychnine. C'est à dessein que nous n'avons utilisé qu'une faible quantité de strychnine, car les grenouilles, dont la sensibilité vis-à-vis de ce corps est si extrême, présentent tout juste après l'administration de faibles doses les convulsions réflexes les moins méconnaissables.

Nous vous fournirons en second lieu la preuve expérimentale du fait que pour la production de *l'action primaire éloignée* il ne suffit pas de la présence du médicament dans le sang quelconque, mais que l'action dépend d'une façon péremptoire de sa *présence dans le sang artériel*. Des poisons énergiques peuvent entrer dans le sang [illegible]ine porte, circuler à travers le foie et par les veines hépa[illegible]'à l'oreillette et le ventricule droits, sans que leur pré[illegible]ang se manifeste par des troubles fonctionnels, par des

phénomènes toxiques. Mais si le poison entre dans le coeur gauche et de là dans le sang artériel, les phénomènes toxiques ne tardent pas d'éclater. Déjà il y a plusieurs années, CLAUDE BERNARD démontra à l'évidence dans ses leçons classiques „sur les substances toxiques et médicamenteuses", qu'on peut, sans aucun *effet nuisible*, introduire dans le rectum d'un mammifère (chien, lapin) *de faibles quantités d'hydrogène sulfuré*. L'hydrogène sulfuré passe avec une facilité étonnante dans le sang de la veine porte, arrive de là par les voies connues jusqu'au coeur droit et passe ensuite, *avec le sang veineux*, jusqu'aux poumons par l'artère pulmonaire. Si le sang renferme seulement l'H_2S *en quantité* telle que le tout puisse diffuser dans l'air expiratoire, le sang artériel en reste quasi entièrement indemne et l'animal montre tout au plus une respiration quelque peu accélérée; le pouls ne subit aucune modification de fréquence et il ne se constate d'ailleurs aucun autre trouble fonctionnel. L'animal, en un mot, n'en éprouve aucun dommage. On a plus d'une fois mis en doute la valeur de l'expérience et la justesse des explications fournies. Même un auteur allemand (STIFFT), traitant de l'action physiologique et thérapeutique de H_2S, est amené à s'écrier: „Dieser Versuch steht in seiner Art ganz vereinzelt da", „Cette expérience est unique dans son genre". Nous ne pouvons partager ce doute. Chaque année, depuis que nous avons l'avantage d'enseigner la pharmacodynamie à l'université d'Amsterdam, nous démontrons cette expérience dans notre cours et, à chaque fois, si nous avons seulement bien soin de ne pas utiliser de trop fortes quantités d'eau sulfohydrogénée, nous obtenons un résultat entièrement conforme à celui obtenu par CLAUDE BERNARD.

Nous allons encore une fois par cette canule, introduite préalablement dans le rectum d'un lapin de 2050 grammes, fixé sur le chevalet, injecter très lentement et prudemment un centimètre cube d'eau sulfohydrogénée. Cette eau renferme, d'après l'analyse faite au moyen de l'iodure de potassium et du papier amidonné, 6,4 mgr. de H_2S par centimètre cube. L'animal ne montre absolûment aucun phénomène toxique, quoique l'on aît introduit dans son organisme 3,20 mgr. de H_2S par kilogramme et que, déjà dans l'espace d'une minute, on obtienne un dépôt noir brillant sur le papier trempé à l'acétate de plomb qui se trouve devant la canule trachéale du lapin, preuve que le H_2S, repris par la muqueuse du rectum, a pénétré jusqu'aux voies respiratoires par la voie veineuse. La respiration, la fréquence des pulsations cardiaques, la tension sanguine ne présentent pas la moindre modification. Le dépôt noir, produit sur le papier à l'acétate de plomb tenu à divers intervalles devant la canule, diminue progressivement. L'élimination du H_2S a totalement cessé après cinq minutes et l'animal, comme

vous le voyez, ne présente pas le moindre trouble. Mais, à côté de cette expérience, nous voulons aussitôt en instituer une seconde pour vous prouver que l'absence de toxicité dans le cas précédent dépend exclusivement de ce fait que le H_2S n'a pas pénétré ou du moins n'a pénétré qu'en trop faible quantité dans le sang artériel. Nous allons introduire, au moyen d'une seringue à injection hypodermique, dans la trachée d'un second lapin la quantité de $^1/_5$ c.c. de la même solution sulfohydrogénée. Ce lapin pèse 1650 gr.; donc il reçoit 0,8 mgr. par kilogr. Le H_2S peut pénétrer dans ce cas directement dans le poumon, se distribuer également au sang veineux et artériel et parvenir avec ce dernier, par le cœur gauche et les artères, jusqu'au système nerveux central. Ni l'introduction de l'aiguille dans la trachée, ni l'injection de deux gouttes de liquide ne peuvent occasionner des troubles du système respiratoire; on peut introduire de la même manière dans la trachée de plus fortes quantités d'eau distillée ou de solution physiologique, sans provoquer le moindre trouble. Ce n'est donc pas le liquide, comme tel, mais seulement la petite quantité d'hydrogène sulfuré, qui, comme vous le voyez, provoque aussitôt une augmentation importante de la fréquence respiratoire, des convulsions cloniques intenses, d'abord des extrémités supérieures, puis bientôt après des extrémités inférieures et de tout le corps, une accélération marquée des pulsations cardiaques et une augmentation de la tension vasculaire. Si nous avions injecté une plus forte quantité, nous aurions exposé l'animal à la mort. Mais maintenant, comme vous le constatez, il va se remettre bientôt. Il résulte de ces expériences que, sans donner lieu au moindre effet éloigné, il peut exister dans le sang veineux des doses de H_2S quatre fois plus grandes que celles qui, après absorption par le sang artériel, sont capables d'entraîner des phénomènes toxiques.

Mais ces expériences sont encore importantes à un autre point de vue. Elles démontrent en effet que l'hydrogène sulfuré appartient à la classe des poisons dont l'action éloignée ne repose pas sur des modifications directes du sang, mais sur des modifications du système nerveux central. Que le H_2S d'ailleurs se trouve comme tel dans le sang ou bien sous forme de sulfure alcalin (sulfure de soude), l'on ne peut, dans nos expériences, interpréter l'action toxique du H_2S ni par la formation intrasanguine de sulfure de fer ni par une soustraction directe de O à l'hémoglobine. On ne pourrait, en effet, dans ces conditions, comprendre le fait que le sang veineux puisse sans danger renfermer quatre fois plus de H_2S que la dose toxique. L'électivité de ce poison, qui attaque si aisément l'hémoglobine du sang mort [1]) et dont on croyait pouvoir expli-

[1]) Si l'on fait l'étude de ces modifications au moyen du spectroscope, on voit

quer tout simplement l'action mortelle par une altération sanguine, paraît donc, à vrai dire, se reporter sur le système nerveux central. On doit admettre à priori que, si le sang ne joue en général qu'un rôle secondaire dans la production de l'action éloignée des médicaments, ce même liquide remplit le rôle capital dès qu'il ne représente plus seulement le chemin par lequel le médicament parvient jusqu'aux tissus, mais qu'il subit à son tour, sous l'influence du remède, des modifications dans sa composition chimique et sa structure histologique (destruction des globules rouges, production de méthémoglobine). Toutefois au fur et à mesure qu'on analyse plus attentivement les phénomènes, qui surgissent à la suite de l'emploi des soi-disant poisons du sang, on constate que les altérations sanguines ou bien ne se produisent que „in vitro", ou ont à peine une signification accessoire.

Après cette dissertation quelque peu longue sur le mode dont se développe l'action locale et générale des médicaments, nous voulons, Mrs., étudier ensemble les conditions, dont dépend leur *intensité d'action.* Tout comme dans les sciences naturelles, les rapports quantitatifs ont, pour ce qui regarde la pharmacothérapie, une importance plus grande que les rapports qualitatifs. Ici aussi le „mensura, pondere, numero, Deus fecit mundum" peut valoir comme règle capitale. L'intensité d'action des remèdes locaux dépend:

1°. de la *quantité* employée;

2°. de la rapidité avec laquelle ils pénètrent dans les tissus sur lesquels on les applique. Cette dernière condition dépend à son tour:

3°. de leur état d'aggrégation.

L'intensité de l'action éloignée dépend de conditions identiques. Mais ici il faut tenir compte de la circonstance que le médicament doit passer dans le sang pour pouvoir pénétrer jusqu'aux organes et aux groupes organiques éloignés.

L'intensité de l'action dépend donc ici, visiblement et en tout premier lieu, de la *quantité du médicament*, qui à un moment donné se trouve *dans le sang*. Car c'est d'elle, que dépend à son tour la quantité qui pénétrera à un moment donné *dans le tissu.* Or la quantité, qui se trouve dans le sang à une période donnée, est naturellement relative à l'intensité de résorption et d'élimination. Elle est donc déterminée:

a) par la quantité reprise par le sang (résorbée);

b) par la quantité écartée du sang (éliminée).

---

d'abord le spectre de la méthémoglobine (sulfoxyhémoglobine de PREIJER) et plus tard le spectre de la soi-disant sulfohémoglobine réduite (raie de l'hémoglobine à côté d'une raie dans le rouge). C'est, selon ARAKI, de la formation d'une nouvelle combinaison: la sulfométhémoglobine, qu'il s'agit dans cette réaction.

Il ne faut pas oublier pourtant que l'organisme vivant n'est pas un réservoir pur et simple. Il imprime son cachet propre sur la plupart des substances introduites, en d'autres mots, il fait subir aux substances primitives qu'on administre des modifications d'ordre chimique. Dans l'évaluation donc de la quantité du médicament présent dans le sang à un moment donné et pénétrant dans les tissus éloignés, il faut aussi tenir compte :

c) des modifications que le médicament subit en traversant l'organisme.

Nous fixerons, en premier lieu, les conditions qui règlent la *quantité reprise par le sang, résorbée.* Il va sans dire, qu'il faut d'abord tenir compte de la quantité employée; qu'à mesure qu'on administrera une plus grande quantité du médicament il pourra s'en absorber davantage et inversément. Mais en outre les facteurs suivants exercent une influence importante sur l'intensité de la résorption :

1°. *le lieu d'application;*

2°. *l'état d'aggrégation du médicament;*

3°. *ses propriétés osmotiques* (diffusibilité).

Le lieu d'application du médicament, considéré au point de vue qui intéresse le médecin praticien, c'est-à-dire dans ses rapports avec l'intensité de la résorption, de l'intensité d'action générale, présente un intérêt tel qu'il est indispensable, désirable à tous égards, d'entrer ici dans quelques détails.

Le nombre d'endroits de l'organisme vivant, qu'utilise l'art médical pour l'administration des remèdes, est assez considérable. La médecine moderne a essayé à juste titre de trouver sans cesse des places nouvelles qui puissent servir de station de marchandises pour le transport des médicaments vers le sang et les tissus. Ces stations, dont la mise en service est de création relativement récente, ne laissent souvent rien à désirer, quant à la rapidité et à l'exactitude du transport médicamenteux vers l'intérieur de l'organisme. Il n'en est pas moins vrai qu'on continue toujours d'appliquer le nom d'administration interne exclusivement à cet embranchement du réseau, qui semblait constituer jadis la voie unique pour l'introduction rapide du médicament à l'intérieur du corps. Encore aujourd'hui l'application, qui consiste à introduire le remède dans l'estomac par la bouche et l'oesophage, continue à valoir comme *méthode d'application interne* (A.) et tout autre mode d'administration, dont l'on se sert pour remplir le même but, s'appelle *méthode d'application externe* (B.). Ces dénominations trouvent leur origine dans la conception erronée que c'est par la voie gastrique, que les médicaments pénètrent le plus rapidement et le mieux dans l'intérieur de l'organisme, dans le sang et le milieu

intérieur. Mais la conservation de ces noms ne s'appuie pas seulement sur la tradition, dont tout le monde connaît un peu l'autorité dans la science médicale; elle se base encore, avec une apparence de légitimité, sur ce fait que, dans la grande majorité des cas, c'est l'estomac qui sert de porte d'entrée aux remèdes prescrits par le médecin. Il faut cependant regretter que tant de pharmacopées, — comme aussi la nôtre — consacrent encore, en l'honneur exclusif de la tradition, cette conception erronée par leur conduite vis-à-vis des doses maximales. Elles donnent bien les doses maximales pour l'application interne, mais ne signalent nullement celles qui ont trait à l'application externe. C'est comme si par cette dernière voie on ne courrait aucun risque, comme si la rapidité et la sûreté avec laquelle les médicaments *héroïques* et les poisons pénètrent par ces voies soi-disant externes jusque dans le milieu intérieur, étaient si peu stables qu'elles peuvent être impunément négligées par le législateur. Tout en n'étant pas entièrement étranger à la composition et rédaction de notre codex nouveau, nous voulons cependant reconnaître devant vous qu'à notre avis les pharmacopées anglaise, américaine et française, agissent plus rationnellement en ne relevant plus du tout de doses maximales, que les pharmacopées allemandes, suisses, „e tutti quanti", qui, en l'honneur de la tradition, s'obstinent, autant que notre propre pharmacopée, à signaler exclusivement les *doses maximales pour usage interne.*

Nous n'avons pas besoin de vous rappeler la manière dont se fait la *résorption des médicaments dans l'estomac en cas d'usage interne.* Ils passent de la muqueuse gastrique et surtout de la muqueuse intestinale par la voie veineuse à travers le foie, et ce n'est qu'après avoir traversé cet organe qu'ils arrivent au cœur, dans le sang artériel, et de là dans les divers organes. Il résulte clairement de là que certains médicaments peuvent pour ainsi dire être retenus par le foie; qu'ils ne pénètrent qu'en petite quantité et lentement dans le courant artériel, quoiqu'ils aient été absorbés par les muqueuses gastrique et intestinale.

I. *L'application externe des médicaments* (B.) se fait en premier lieu sur différentes muqueuses. La muqueuse la plus utilisée est, sans conteste, *celle du rectum*, que le médecin choisit en général pour y provoquer une action locale, mais aussi dans le but de faire naître une action générale. Cette muqueuse en effet est *parfaitement capable de résorption.* Nous savons, entre autres, avec certitude, que le sucre et la peptone s'y résorbent, quoique moins complètement et moins rapidement que par la muqueuse de l'estomac et de l'intestin grêle. Les expériences de Leubuscher, de Main et Lemanski et d'autres, nous ont appris en outre que la

vitesse avec laquelle plusieurs médicaments solubles passent dans le sang après l'usage interne est surpassée par celle, observée en les appliquant, à même dose et même concentration, sur la muqueuse du rectum. On appelle cette application des médicaments l'administration *per clysma* ou *enema:* lavement. Ces mots dérivent des mots grecs *κλύζω* = asperger et *ενιήμι* = entrer ou faire entrer. Nous n'avons pas besoin de vous répéter que, dans ce mode d'application, le foie peut de nouveau faire valoir son influence sur le transit du remède dans le sang artériel et que certains médicaments, comme le mercure et d'autres combinaisons métalliques, peuvent s'y trouver longtemps retenues.

On applique encore assez couramment des substances médicamenteuses sur une série d'autres *muqueuses*, comme celles de *l'oeil*, *du nez* et de *l'oreille;* mais exclusivement en vue d'un effet direct sur la muqueuse elle-même de ces organes. Toutefois, malgré qu'on ne l'aît pas en vue et qu'on ne la désire pas, on ne peut empêcher *l'action éloignée* dans aucune de ces applications; l'atropine, appliquée sur la conjonctive comme mydriatique, peut être charriée par voie sanguine jusqu'aux glandes sudoripares et salivaires, et provoquer ainsi tous les phénomènes de l'empoisonnement par l'atropine. On peut constater quelque chose de semblable pour les composés de mercure: appliqués à diverses reprises sur la muqueuse conjonctivale, ils peuvent souvent amener la salivation.

La muqueuse nasale se prête beaucoup moins à l'absorption que la conjonctive et cependant l'absorption peut s'opérer sur toute son étendue, excepté la région vestibulaire (M. TREVES). On peut en dire autant de la muqueuse du méat auditif. L'histoire de l'empoisonnement du père de HAMLET, telle que nous l'expose SHAKESPEARE dans son drame HAMLET, n'est donc pas une pure invention. On peut très bien admettre à priori qu'il est possible de provoquer l'intoxication et la mort par des instillations dans l'oreille d'un poison énergique. Il faut seulement comme condition que le poison agisse à très faible dose (comme par ex. l'acide cyanhydrique); car on ne peut introduire dans le conduit auditif que de très faibles quantités de liquide. Pratiquement on ne choisit donc jamais ces muqueuses dans le but d'obtenir des effets éloignés ou généraux. Quand ils se produisent, c'est un phénomène *indépendant de nos intentions.*

Deux autres muqueuses exigent encore votre attention, comme lieu d'administration médicamenteuse, notamment la *muqueuse* de l'appareil *génito-urinaire* et celle des *voies respiratoires.* La première représente une muqueuse à plusieurs couches épithéliales. Pour parler d'abord de la *muqueuse vésicale*, nous savons que, dans certaines conditions, elle est capable d'absorber. On a été plusieurs

fois à même d'examiner l'activité résorbante de cette muqueuse. Ces recherches étaient facilitées par ce fait que, dans certains états pathologiques de la muqueuse vésicale, l'application topique répétée de substances médicamenteuses est de rigueur. Grâce à ces observations et à l'expérimentation, nous savons que la muqueuse d'une vessie normale, pourvue donc de ses nombreuses couches d'épithélium, ne laisse pas passer du tout, ou du moins en très faible proportion, les substances dissoutes. Les recherches les plus récentes, celles notamment de BOYER et GUINARD, démontrent même que la muqueuse intacte est absolûment imperméable pour les liquides. Cette imperméabilité se perd du moment que, par suite de l'un ou de l'autre processus morbide, une ou plusieurs couches d'épithélium ont disparu ou sont détruites. L'activité absorbante de la muqueuse vésicale augmente alors presque parallèlement à la restriction du nombre de couches épithéliales, et des quantités plus ou moins fortes de substances dissoutes, introduites dans cette vessie malade, passent dans le sang. Quant aux résultats positifs, obtenus à ce sujet par ASHDOWN chez les animaux normaux, pourvus d'une muqueuse vésicale parfaitement saine, je ne puis les regarder comme concluants. ASHDOWN jugeait de l'absorption de la vessie par le passage de la substance dissoute, y injectée, dans l'urine suintant d'une fistule urétérine — évidemment après ligature préalable des uretères entre la vessie et les reins. Car, s'il a tenu compte des faits récemment avancés par LEWIN, qui prouvent que le contenu de la vessie peut être expulsé sous une forte pression dans l'uretère, et même dans le bassinet rénal, le mécanisme de ces expériences n'exclut pas la lésion de la muqueuse vésicale par la trop haute pression. En face des assertions d'ASHDOWN nous mettons en avant une paire d'expériences, instituées dans notre laboratoire sur le chien et le lapin, dans lesquelles la quantité totale d'iodure potassique, injectée dans la vessie sous une faible pression (± 50 centim. cubes d'eau) et y ayant séjourné durant plus d'une heure [1]), fut rétrouvée dans le contenu de la vessie. Nous ne pouvons donc admettre la perméabilité de la muqueuse normale de la vessie; mais nous ne saurions trop vous engager à user de *prudence* dans *l'irrigation d'une vessie malade* avec des *solutions* de *remèdes énergiques*, dont *l'introduction dans le sang s'opère avec facilité.*

On connaît peu de choses sur l'absorption qui s'opère au niveau de *la muqueuse de l'urèthre* de l'homme et de la femme, mais [illegible]

[1]) Dans l'un des cas on injecta 319 mgr. on retrouva 320 „
Dans l'autre cas „ „ 279 „ „ „ 270
La solution comptait 0.6°/₀ de KI.

contre la *muqueuse vaginale*, surtout quand elle a subi certaines altérations pathologiques, peut être l'intermédiaire d'une résorption manifeste. C'est ce que, entre autres, des cas répétés d'empoisonnement par le sublimé corrosif, observés dans la pratique gynécologique et obstétricale, sont venus démontrer.

La muqueuse des bronches et de tout l'appareil de la respiration représente, sans conteste, une des voies les meilleures et les plus sûres pour faire passer dans le sang des *produits gazeux et volatils.* L'immense surface, qu'offre le territoire des capillaires pulmonaires, nous fait comprendre aisément, que l'inhalation de substances volatiles doit être mise sur le même rang que l'entrée directe dans le sang d'une grande quantité de ces substances. C'est ainsi que s'explique *l'effet sûr et rapide* du chloroforme, de l'éther, du protoxyde d'azote etc..., inhalés avec l'air atmosphérique. La muqueuse des voies respiratoires ne nous sert que rarement à l'application des *médicaments à l'état liquide*, du moins pour autant qu'il s'agit de la trachée et des bronches. N'étant recouverte que d'une fine couche d'épithélium vibratile, elle est pourtant très favorable à la résorption. CLAUDE BERNARD a particulièrement appelé l'attention sur la grande *activité résorbante de la muqueuse trachéale.* Sur sa recommandation des médecins français d'Alger ont pratiqué, à diverses reprises et avec grand succès, dans des cas graves de fièvre intermittente, accompagnée de symptômes menaçants, l'injection dans la trachée de quelques centimètres cubes d'une solution plus ou moins concentrée de quinine. Ils se servaient à cet effet d'une seringue à injection dont la canule effilée était introduite dans la trachée à travers la partie antérieure de l'espace laissé entre deux anneaux trachéaux. L'injection ne provoqua pas de toux (nous connaissons la faible sensibilité de la paroi postérieure de la muqueuse trachéale vis-à-vis d'irritations portées sur elle) et l'on vit se manifester rapidement l'effet curateur de la quinine. Depuis ce temps toutefois on a vu s'étendre l'usage de l'injection hypodermique, qui nous permet de faire passer rapidement, d'une manière plus simple et plus appropriée, les substances actives dans le courant sanguin et les injections intra-trachéales sont tombées de plus en plus en oubli. En tout cas les expériences récentes, instituées par BOTEY, ont établi de nouveau que ce mode d'administration mérite toute notre attention, et qu'on peut injecter en une fois sans danger des doses de 25 à 50 c.c. de liquide dans la trachée. Notre confrère français, entre autres, a réussi à obtenir un effet thérapeutique [illegible] injectant dans la trachée, chez une femme syphilitique, [illegible]ses 25 c.c. d'une solution d'iodure de potassium [illegible]

[illegible]*oire*, située au *dessus des vraies* cordes vocales,

sert d'autre part bien des fois comme lieu d'application médicamenteuse. On y applique les remèdes, soit à l'état liquide, soit à l'état solide, dans le but exclusif d'obtenir des effets locaux. Dans ces cas d'application il peut de même s'opérer un passage dans le courant sanguin. L'on fait souvent en outre, pour remédier à des états pathologiques, inhaler par l'appareil respiratoire *de la vapeur d'eau*, chargée de solutions médicamenteuses dans un état de division extrême, à *l'état pulvérisé*. La pulvérisation se fait dans un petit appareil, qui se rapproche, on ne peut mieux, d'un soi-disant pulvérisateur d'eau de Cologne. Le but, que l'on se propose en employant cette méthode, est de porter ainsi le remède sur la muqueuse respiratoire située en dessous des cordes vocales; mais on ne l'atteint guère. Les fines gouttelettes entraînées par la vapeur d'eau, n'arrivent en général pas *plus loin que jusqu'aux cordes vocales elles-mêmes*. La résorption peut également s'opérer sur la muqueuse située au-dessus des cordes et elle est même plus intense qu'on n'admet généralement, au niveau de la muqueuse buccale.

Si la muqueuse de l'appareil génito-urinaire semble en général n'être capable de résorption qu'en cas de lésion, la muqueuse respiratoire au contraire en est capable à l'état normal. La vitesse d'absorption par la muqueuse trachéale dépasse même celle de la plupart des autres membranes épithéliales.

Nous connaissons encore, comme localités servant à l'application externe des médicaments, II. la peau III. le tissu cellulaire souscutané et IV. le sang. Nous traiterons de ce sujet dans la leçon suivante.

HUITIÈME CONFÉRENCE.

Influence du lieu d'application sur la résorption.

(Suite.)

B. Application externe.

II. Peau 1. Mode d'administration épidermique. Controverses sur le pouvoir d'absorption de la peau intacte. Importance de l'état d'aggrégation pour l'absorption. Absorption par la peau de substances gazeuses, liquides (expériences de Hüfner), semi-solides, semi-liquides (onguents, emplâtres) 2. mode d'administration endermique, méthode d'inoculation. III. Tissu cellulaire sous-cutané. Injections hypodermiques (Alexander Wood, Pravaz). Avantages de ce mode d'administration; absorption sûre et rapide. Incertitude de l'absence d'effet cumulatif et de l'élimination plus rapide. Influence des modifications locales sur l'effet antidouloureux. Indication et contre-indication de l'emploi des injections hypodermiques; désavantages de ce mode d'administration.

IV. Sang artériel. Injection intraveineuse dans le traitement de la morsure de serpent et du choléra.

Influence de l'état d'aggrégation et des propriétés osmotiques sur la quantité résorbée.

II. C'est un fait banal, Messieurs, que, dans la pratique clinique, les médicaments sont mis assez souvent en contact avec la peau.

On peut distinguer deux modes d'application cutanée: 1. celui où nous portons nos remèdes sur la partie superficielle de la peau, sur l'épiderme: c'est la méthode *épidermique ou percutanée* et 2. celui où la peau même, l'enveloppe cutanée proprement dite avec ses nombreux vaisseaux, se trouve utilisée: c'est la méthode *endermique ou intracutanée.*

La *méthode épidermique* exige avant tout notre attention.

1. On ne saurait donner une réponse générale à la première question, qui se pose ici, celle de savoir si les médicaments, entrant en contact avec la partie la plus externe de la peau, peuvent passer dans le courant sanguin? Cette reprise par le sang dépend tout entière de l'état d'aggrégation où se trouve le *remède* épidermiquement administré. S'il est à *l'état gazeux*, il *passe* — c'est un fait généralement reçu par les auteurs — sans aucune peine à

travers la peau aussi bien qu'a travers les muqueuses, et se distribue au sang. Il n'y a rien de plus commode que de s'en convaincre par une expérience. Si l'on enveloppe le corps velu du lapin, du chien, dans un sac chargé d'hydrogène sulfuré ou arsenié, si l'on a soin de laisser passer la tête de l'animal hors du sac et que conséquemment le gaz ne puisse pénétrer par la voie pulmonaire, on voit se produire après un temps très court tous les symptômes de l'intoxication.

Mais on ne fait que rarement usage de la méthode épidermique pour l'administration de substances gazeuses. Il est vrai que dans certaines stations balnéaires (Franzensbad p. e.) l'on soumet encore le bas du corps, ou même une autre partie du corps dénudé, à l'influence du gaz anhydride carbonique; autrefois même on instituait des cures par les fumigations mercurielles; mais tout cela est et restera une exception. Il faut évidemment mettre sur le même rang que les gaz les substances volatiles mises en contact avec la peau; leur résorption s'opère aussi facilement quand on les administre par la méthode épidermique.

On doit considérer comme plus importante pour la pratique la question de savoir si des médicaments, qui sont mis en contact avec l'épiderme à *l'état liquide*, sous forme de solution, peuvent passer à travers la peau dans le sang. En cas d'ablutions, d'enveloppements, de bains médicamenteux, on applique sur une partie plus ou moins vaste de la peau, ou même sur toute l'enveloppe cutanée, divers corps chimiques dissous dans l'eau, présentant des températures variables. Or, un des problèmes les plus importants de la balnéothérapie est bien celui de savoir si les sels etc..., dissous dans l'eau du bain, peuvent pénétrer jusqu'au milieu intérieur, ou bien si les effets thérapeutiques obtenus par les cures balnéaires sont dus exclusivement à l'irritation locale de la peau.

On n'a pas peu discuté cette question et divers expérimentateurs nous ont fourni un grand nombre d'observations, qui sont loin de mériter toutes une égale confiance. On peut en apparence réaliser très facilement ce genre d'expériences. Il ne s'agit tout simplement que de déterminer si les substances chimiques, dissoutes dans le bain, passent dans la salive, l'urine etc... C'est exclusivement de cette façon qu'on parvient à établir que la substance médicamenteuse a été reprise par le sang. Il faut pourtant se méfier d'avance des résultats fournis par ce genre d'expériences, si avant de les instituer on ne s'est pas bien assuré que la peau est partout bien recouverte de son épiderme et qu'on a soigneusement écarté toutes les causes capables de donner lieu, en tel ou tel endroit, à une lésion épidermique. En effet si à une place quelconque, quelque minime qu'elle soit, l'épiderme fait défaut, le remède entre en

contact avec le réseau de MALPIGHI. Or personne ne doute que cette partie de la peau ne soit capable de résorber. A l'effet de bien remplir les conditions indispensables pour pouvoir fournir une réponse valable à la question posée, il faut écarter les diverses expériences instituées avec des solutions irritantes caustiques et destructrices de l'épiderme. Les observations valables nous imposent alors la réponse uniforme : que la peau humaine, dans son état de conservation parfaite, ne laisse passer aucune substance chimique dissoute. HÜFNER a démontré ce fait de la façon la plus claire et la plus péremptoire. Le lithium est une de ces substances que l'on peut aisément reconnaître, à la dose minime même d'une fraction de milligramme, par la raie claire qu'il montre au spectroscope. HÜFNER mit donc la peau des extrémités inférieures, jusqu'à une distance prononcée au delà du genou, en contact avec de l'eau chaude où se trouvaient dissoutes des combinaisons de lithium (bain de pied lithiné) et cela durant une et même deux heures. L'urine, éliminée après l'expérience, ne renferma jamais la moindre trace de lithium.

Si nous voulons donc faire passer un médicament dans le sang, nous ne pourrons jamais nous adresser à l'administration épidermique de la solution du remède en cause, à moins que la peau n'aît subi quelque part une solution de continuité. Mais dans ce cas il ne s'agit plus d'application épidermique, mais bien d'application endermique.

On applique très souvent sur la peau, non seulement pour la cure des maladies cutanées, mais aussi en vue d'autres buts, des médicaments sous forme *d'emplâtres* et *d'onguents*, dans une forme mi-solide. Les substances administrées par cette méthode pénètrent-elles à travers l'épiderme jusque dans le sang et peut-on également dans ces conditions compter sur une action éloignée ? On a institué une longue série d'expériences dans le but de résoudre cette question. On peut admettre à priori que la peau, intacte et pourvue de son épiderme, *ne laisse pas plus passer les substances mi-solides que les liquides*. Mais si l'on considère que dans l'application des onguents l'on frictionne la peau en la graissant, il est aisé de comprendre combien facilement l'épiderme peut être lésé par ces manipulations mécaniques. Il faut y ajouter que les onguents et liniments, aussi bien que certains emplâtres, renferment des substances irritantes capables de porter une action chimique sur l'épiderme. Dans les frictions mercurielles, par ex., il faut autant compter avec la lésion chimique qu'avec la lésion mécanique de la peau. Une fois l'épiderme détruit, la substance entre en contact avec le réseau de MALPIGHI et même avec le chorion. Alors ce n'est de nouveau plus l'application épidermique que nous employons, mais bien la méthode endermique. Il faut enfin

le fait, signalé d'abord par P. Fürbringer, que par les frictions répétées on peut faire passer de fines particules de l'onguent employé jusque dans les conduits excréteurs des glandes sébacées et sudoripares. Une fois arrivées à proximité du réseau capillaire qui entoure ces glandes, les éléments solubles de l'onguent pourront facilement se répandre par la voie sanguine à travers toute l'économie. Nous ne tranchons pas la question de savoir si cette particularité est propre à toutes les substances qu'on frotte sur la peau; mais nous n'hésitons pas à résumer tout ce qui précède dans la conclusion générale suivante:

La peau intacte ne laisse passer de substances solides ni liquides; mais pratiquement, par des frictions répétées etc. . ., on peut faire passer des substances dans le sang à travers la peau.

Une pareille conclusion doit mettre fin à la lutte menée depuis si longtemps autour de cette question; elle explique les contradictions qui semblaient exister entre l'observation expérimentale et clinique; d'ailleurs toutes les expériences récentes de Guinard, de Luff, de Jawein, de Fuibini et Pierini, confirment le fait de la non absorption cutanée.

2. Nous ne nous étendrons pas sur la méthode *intracutanée* ou *endermique*. Dans son application on enlève d'abord l'épiderme, puis on applique le *remède* sous forme de *poudre* ou de *solution* sur le *derme mis à nu*. Toute la méthode endermique repose sur cette ablation délibérée de l'épiderme. Sinon nous devrions à la rigueur intituler méthode endermique le traitement des plaies cutanées superficielles par des substances pulvérulentes et dissoutes. Dans le traitement des plaies le médicament employé peut également pénétrer dans le sang et l'on peut même voir se produire de cette façon les symptômes d'une action générale toxique, inattendue. Au contraire quand on applique la méthode endermique, c'est tout juste cette action éloignée et non le traitement local qu'en a en vue. Par l'application du médicament sur la peau dénudée on espère soumettre à son influence l'un ou l'autre organe éloigné. On applique préalablement sur la peau un vésicatoire, on incise la cloche produite et sur le réseau de Malpighi, mis à nu, on met la poudre médicamenteuse. Cette méthode eut de la vogue de 1830 à 1840; on l'appliqua encore par ci par là de 1840 à 1850, et cela dans le but d'obtenir l'effet général de certains médicaments, que pour l'un ou l'autre motif l'on ne voulait ou ne pouvait introduire dans l'estomac.

La *méthode d'inoculation*, vantée vers la même époque, constituait une légère variante de la méthode endermique. Tout comme dans la vaccination on introduisait, lors de l'inoculation, la pointe d'une lancette, garnie évidemment cette fois d'une faible quantité

de l'un ou de l'autre médicament énergique, dans le chorion; on l'y gardait durant un certain temps dans le but de faire rester le médicament dans la peau après qu'on avait retiré la lancette. Cette méthode eut peu d'adhérents; elle en eut toutefois un peu plus que cette autre variété du même genre, où l'on introduisait la substance médicamenteuse, transformée en petite boule ou en bâtonnet, dans une plaie faite à la lancette. Cette variété reçut le nom *„d'inoculation par enchevillement"*.

De même que l'onction et la friction, employées dans la méthode épidermique, peuvent faire entrer les substances *dans* la peau même, la lancette enfoncée dans la peau peut pénetrer jusque dans le tissu cellulaire sous-cutané, de sorte que le médicament passe immédiatement en dessous de la peau. Au lieu d'agir endermiquement, l'on a eu involontairement recours à la méthode hypodermique.

La méthode d'application endermique, accompagnée de toutes les manipulations accessoires et douloureuses pour le patient, ne présente plus qu'un intérêt historique. Elle constituait jadis un progrès réel et elle parut alors la seule méthode rationnelle, capable de permettre l'introduction rapide des médicaments dans le sang, sans leur faire subir le détour de l'estomac, de l'intestin et du foie. Mais aujourd'hui cette méthode a été remplacée par une autre application tout aussi rationnelle, plus sûre, et en même temps quasi indolore, c'est-à-dire *par l'application médicamenteuse hypodermique ou sous-cutanée.*

III. C'est le prof. A. Wood, d'Edimbourg, qui prit l'initiative d'introduire à l'état dissous dans le tissu cellulaire sous-cutané des médicaments énergiques, dont il désirait obtenir un effet rapide et sûr. Chose remarquable, parallèlement à l'initiative du professeur écossais, Pravaz, un médecin français, imagina un instrument très utile à ce but (la seringue à injection hypodermique). C'est une petite seringue (qui à bon droit porte encore toujours le nom de seringue de Pravaz) à laquelle s'adapte une aiguille creuse. La capacité est ordinairement d'un centimètre cube et peut, au moyen d'une graduation inscrite sur la tige du piston, se diviser en 10 parties égales. Si l'on introduit l'aiguille dans le tissu cellulaire sous-cutané et si l'on y injecte soigneusement la solution médicamenteuse renfermée dans la seringue, le médicament passe rapidement dans le sang. En employant par ex. à cet effet, chez l'homme, une solution d'iodure de potassium, bientôt — après 2 à 5 minutes — l'on retrouve l'iode dans la salive. Après l'administration d'une solution au même titre d'iodure par la voie gastrique il faudrait au contraire un intervalle de 20 à 25 minutes avant que l'iode puisse être décelé dans la salive.

On a soutenu que cette *rapidité d'absorption* présente, à côté de son *avantage*, aussi un désavantage, notamment, celui de l'élimination plus rapide des substances introduites dans le tissu cellulaire vis-à-vis de celles ingérées par l'estomac. Ce fait est généralement vrai pour autant qu'on envisage le moment où l'élimination commence. Mais si l'on tient compte du temps nécessaire pour que la totalité du produit injecté aît quitté l'organisme, de tout l'intervalle de temps donc qu'exige l'élimination complète, celui-ci ne diffère guère en cas d'injection hypodermique et en cas d'administration interne. Le Dr. MONNIKENDAM a démontré à toute évidence, dans sa dissertation inaugurale, qu'après une seule injection sous-cutanée d'une solution d'iodure ou de bromure alcalin, chez le lapin, il peut s'écouler trois, cinq et même sept jours, avant que l'urine se montre dépourvue de ces substances. J'ai pu à mon tour me convaincre par une couple d'expériences instituées „ad hoc" que l'intervalle écoulé n'est décidément pas inférieur à celui que met à s'éliminer une seule dose de même valeur, administrée par la voie interne [1]).

Si d'ailleurs l'on considère la durée de tout le processus d'élimination, sa relation intime avec l'affinité plus ou moins énergique des organes ou éléments organiques vis-à-vis de la substance introduite, on comprendra que la manière dont celle-ci arrive au sang et aux organes soit jusqu'à un certain degré indifférente vis-à-vis de la durée totale du processus éliminateur.

On a voulu, à côté de la rapidité de l'effet, reconnaître à l'application hypodermique encore un autre avantage. On a prétendu qu'en l'employant l'on n'aurait pas à redouter l'effet *cumulatif* [2]). Je

---

[1]) Une courte série d'expériences, instituées récemment dans notre laboratoire sur des lapins, auxquels on administrait de l'iodure de lithium soit par injection sous-cutanée, soit par voie interne, prouve qu'il n'existe qu'une différence insensible entre ces deux modes d'administration quant à la durée du temps nécessaire pourque la substance introduite passe dans l'urine, ou qu'on en puisse constater la disparition totale. L'espace de temps le plus court, observé pour le lithium, injecté hypodermiquement, depuis son apparition dans l'urine jusqu'à sa disparition, fut de 37'—64 h.; en cas d'administration interne cet espace fut de 31'—64 h.; l'espace le plus long en cas d'injection sous-cutanée fut de 70'—70$^1/_2$ h. et en cas d'administration interne de 51'—70$^1/_2$ h. La rapidité avec laquelle s'opérait la résorption et se montrait le commencement de l'élimination était, dans nos expériences, évidemment beaucoup plus sous la dépendance de la quantité de liquide introduite en une fois dans l'estomac ou dans le tissu cellulaire sous-cutané et de la concentration de la solution introduite, que de l'endroit de l'application.

[2]) On comprend par effet cumulatif l'effet qui se produit lorsqu'un remède, après avoir été administré durant un certain temps à dose déterminée, manifeste subitement à un moment donné une action telle qu'il semblerait que toutes les doses prescrites fussent introduites en bloc dans l'organisme. Ce phénomène s'observe par ex. lors de l'usage de la digitale. Nous exposerons plus loin cette question avec plus de détails.

crois de mon devoir, m'appuyant sur des considérations théoriques, sur des preuves expérimentales et sur des observations cliniques, de combattre cette assertion. Dans les expériences du Dr. VAN DER HEIDE des injections sous-cutanées répétées d'helléboréine provoquaient chez les animaux constamment un effet cumulatif. On a plus d'une fois observé le même phénomène chez l'homme après des injections sous-cutanées de strychnine.

A notre avis, on peut réduire les avantages comme les désavantages de l'application sous-cutanée des médicaments à la *rapidité* et surtout à la *sûrete* avec laquelle les substances médicamenteuses passent dans le sang et développent leurs effets.

Cette méthode éminente, si propre à faire passer rapidement et sûrement un médicament dans le courant sanguin, peut également être utilisée dans le but d'obtenir un effet local. Ce fait se produit surtout lorsque les matières injectées provoquent d'une manière directe, grâce à leur propriétés chimiques et à des influences spécifiques, des changements plus ou moins profonds au lieu même où elles entrent en contact avec les tissus. Mais il nous semble qu'on ne peut pas même méconnaître un effet local à des substances totalement neutres au point de vue topique, par ex. à des solutions très diluées d'un sel neutre de morphine. Quoiqu'une pareille solution à réaction neutre laisse les tissus intacts au point de vue chimique et que la morphine elle-même soit sans influence sur les terminaisons périphériques des nerfs sensibles, la pratique ne laisse pas de nous apprendre que, règle générale, l'effet analgésique en est augmenté, lorsque l'injection se pratique à proximité de l'endroit douloureux. Mais il y a plus. Un patient, auquel vous avez à diverses reprises, dans le but de soulager ses douleurs, fait des piqûres de morphine, vous engage à recourir à cette pratique thérapeutique plus souvent que vous ne le jugez indiqué. Vous recourez, pour le contenter, à une „pia fraus" et au lieu de morphine vous lui injectez de l'eau distillée ou une solution faible de sel marin. Dans bien des cas vous obtenez encore de cette manière un amendement de la douleur. Cette amélioration dépend-elle exclusivement de la suggestion ou faut-il l'attribuer en partie à des processus somatiques? Nous croyons qu'il faut aussi admettre l'existence de ces dernières; le *liquide injecté* était probablement plus froid que le tissu cellulaire sous-cutané; *en tout cas il disjoignait les fibrilles connectives* et pouvait exercer ainsi une pression sur les fibres nerveuses sensibles. Abstraction faite de celle provoquée par l'injection elle-même, la douleur peut donc se trouver calmée par l'effet du contraste ou par une diminution temporaire de la conductibilité des fibres nerveuses sensibles.

Il nous faut encore une fois faire valoir ici le fait sur lequel nous avons déjà tant de fois appelé votre attention. Les processus, mis en oeuvre dans l'organisme animal par les interventions en apparence les plus simples, se montrent plus complexes qu'on ne le croirait au premier abord.

Nous allons maintenant aborder devant vous la question éminemment pratique et en même temps, à notre avis, particulièrement intéressante des *indications de l'injection hypodermique* des médicaments.

Convenons en aussitôt que nous ne saurions nous ranger du côté du prof. EULENBURG, le fervent apologiste de la méthode sous-cutanée, qui regarde tout médicament comme apte à être injecté sous la peau, à la seule condition qu'il soit suffisamment soluble dans l'eau, la glycérine ou l'alcool dilué, et que l'injection n'en soit pas suivie de phénomènes réactionnels locaux trop importants. Les adeptes de cette opinion emploient l'injection sous-cutanée médicamenteuse à toute espèce de buts, qu'ils pourraient atteindre par d'autres voies, et aussi pour toute espèce de remèdes, même pour ceux dont l'effet repose sur une irritation locale de la muqueuse de l'estomac et de l'intestin (purgatifs, émétiques). La commission de la „Royal Medical and Surgical Society" était, à notre avis, dans une voie bien plus rationnelle, quand elle donnait le procédé d'injection sous-cutanée comme principalement indiqué dans les cas où l'on désire une action rapide et sûre à l'aide de médicaments qui agissent déjà quand il n'en circule avec le sang que de très faibles quantités. Je voudrais à mon tour vous conseiller de *réserver la méthode d'injection hypodermique pour ces cas où vous voulez obtenir un effet thérapeutique rapide et intensif par une seule dose d'un médicament actif à de faibles proportions de poids*, c'est-à-dire là où s'indique une intervention rapide et où l'état du malade exige un soulagement immédiat, par le sommeil, par le vomissement, par la transpiration ou par un autre effet quelconque. Mais ne donnez jamais la préférence à la voie hypodermique là où vous voulez appliquer un remède dont il faut faire passer dans le sang et les tissus des doses faibles mais répétées pour obtenir l'effet thérapeutique désiré. Rappelez-vous que la quantité la plus forte, sinon la totalité, du remède en solution passe après peu de temps dans le torrent artériel, que cette voie est entièrement libre et qu'il peut résulter de ce fait des conséquences très graves en cas d'injection de poisons énergiques. En administrant au contraire le remède par la voie interne, la vitesse de résorption n'en est certes pas diminuée, mais vous avez l'avantage que la substance reprise au niveau des intestins rencontre au niveau du foie une barrière, qui s'oppose à ce qu'il entre dans le

sang artériel une plus grande quantité du médicament que la consigne n'en peut laisser passer dans un temps donné. Le restant est retenu, temporairement emmagasiné, dans le foie, soit pour retourner de temps en temps à l'intestin par la bile, soit pour entrer petit à petit dans le torrent artériel, soit peut-être pour être rendu inoffensif en demeurant pour toujours dans le foie. Les belles expériences de NENCKI et de ses élèves à propos de la fistule de ECK (ligature de la veine porte et communication artificielle de celle-ci avec la veine cave inférieure), les recherches de PICK, qui éliminait la fonction du foie en le nécrotisant presque d'emblée à l'aide d'une injection d'acide sulfurique dilué dans le cholédoque, celles de SCHUPFER, de GIOFFREDI, ne laissent plus de doute à propos du rôle fixateur et protecteur du foie. Elles confirment d'une manière éclatante ce que HEGER, SCHIFF, LAUTENBACH avaient avancé, il y a presque une vingtaine d'années. Vous comprendrez plus tard quel intérêt présentent tous ces faits surtout dans les cas d'administration de sels de métaux lourds, lorsque vous connaîtrez la série de modifications causées dans les fonctions physiologiques de différents organes importants par la présence de ces sels de métaux dans le sang; lorsqu'il vous apparaîtra clairement établi que leur présence trouble les fonctions du coeur, déprime la tension sanguine, cause l'inflammation des reins et que ces phénomènes ne se manifestent pas, ou du moins d'une façon peu caractérisée, quand on recourt à l'usage interne.

Nous croyons donc que, tant que les effets thérapeutiques désirés puissent être obtenus par une autre voie tout aussi favorable et moins dangereuse, l'on ne peut nullement recommander, pour ce seul motif, *l'application sous-cutanée des sels de mercure et de fer dans le but d'obtenir des effets généraux.*

Ce n'est pas que je veuille nier que, pour d'autres substances moins dangereuses, on ne puisse à priori considérer comme un avantage réel de pouvoir obtenir l'effet curateur, sans mettre à contribution le canal alimentaire. Le désir de faire collaborer celui-ci, sans aucune entrave, au rétablissement du patient et d'obtenir l'effet thérapeutique du médicament d'une manière tout aussi sûre et moins nuisible par la voie sous-cutanée est dicté par l'intérêt du malade. Mais l'expérience nous apprend que ce désir est un voeu qui ne saurait être exaucé. En effet, à supposer par ex. qu'on veuille obtenir un effet purgatif par l'injection sous-cutanée de certains médicaments, nous devrons recourir, pour les substances prescrites dans ce but, à des quantités telles que l'injection hypodermique soit par là même rendue difficile, ou que le passage direct de ces produits dans le sang amène une série d'effets non voulus et quelquefois même très désavantageux.

Eulenburg lui-même reconnaît qu'en fait tous les médicaments ne se prêtent pas à l'injection sous-cutanée. En s'exprimant ainsi, il n'avait pas en vue les huiles et les matières grasses, dont il n'a été question pour l'injection sous-cutanée que dans ces dernières années [1]), et qui, quoique *inoffensives* en petites quantités, peuvent faire perdre l'appétit, et même amener la mort, lorsqu'elles sont injectées sous la peau en grandes quantités (Touvenaint). Eulenburg n'avait en vue que les véritables solutions de médicaments, qui irritent trop fortement, qui peuvent entraîner l'inflammation, la nécrose du tissu cellulaire et même la suppuration. Dès lors il les regarde comme inutilisables hypodermiquement. En effet, si on peut leur reconnaître encore le mérite de répondre à la condition du „cito et tuto" il n'en est plus de même pour la condition „jucunde". L'injection sous-cutanée de pareils produits n'est permise que quand il ne se présente aucune autre voie par laquelle on puisse tout aussi bien et aussi vite obtenir l'effet thérapeutique désiré. „Salus aegri prima lex".

Nous devons encore faire ressortir un troisième et dernier désavantage, que présente quelquefois l'injection sous-cutanée. Il pourrait arriver, par exception, comme c'est arrivé un jour au professeur Nussbaum, de Munich, de pénétrer, lors de l'engagement de l'aiguille sous la peau, dans une veinule et d'injecter ainsi directement le médicament dans le sang. L'action qu'on veut obtenir se manifeste alors presque aussitôt dans toute son intensité, mais parallèlement avec tous les dangers que cette injection comporte. Nous avons à peine besoin de vous dire ce que vous aurez à faire en pareille occurrence. Dans pareil cas vous devez vous efforcer d'arrêter sur le champ toute résorption ultérieure en appliquant au-dessus de la région d'injection un fort lien constricteur.

IV. Nous arrivons ainsi naturellement à la dernière manière d'administrer les médicaments, à la *méthode intraveineuse*. Dans la méthode hypodermique la résorption des substances solubles s'opère rapidement et sûrement pour toute la quantité injectée; mais tout ce qui a été administré ne passe pas d'un seul coup dans le sang. Dans la méthode intraveineuse l'absorption totale coïncide

[1]) C'est un fait très remarquable, que les huiles et même les substances grasses, qui se solidifient aisement, comme la paraffine, semblent être resorbées après l'injection souscutanée. Daremberg, Guimbert et Jucuf ont en effet trouvé des dépots dans la cavité péritonéale des substances grasses, même de la paraffine, qu'ils avaient injecté sous la peau des animaux. Il s'agit içi, comme l'on conçoit aisement, nullement d'une résorption, les huiles et les graisses ne pouvant entrer en état de solution dans l'eau ou les solutions aqueuses, et même, quand elles se solidifient facilement, ne pouvant être mélangées avec l'eau. Il s'agit simplement d'un transport véritable le long des vaisseaux lymphatiques, comme Jucuf vient de démontrer récemment.

avec l'administration; tout ce qui a été injecté passe instantanément dans le sang. C'est la méthode dont Gaspar Schott fit déjà mention il y a plus de deux siècles, et que nous employons de préférence dans nos expériences physiologiques et pharmacodynamiques, lorsque nous voulons étudier l'action de produits chimiques circulant librement avec le courant sanguin. Mais dans la pratique l'injection intraveineuse de médicaments (qu'on fait de préférence dans une des veines du bras après une préparation préalable, ou en introduisant directement la seringue dans une des veinules du pli du coude, ou du dos de la main, après les avoir fait tuméfier par une légère compression) n'a été utilisée que rarement. On a injecté dans la veine, en cas de morsure de serpent, des sels ammoniacaux, dans les anémies aiguës et les intoxications des solutions salines physiologiques (0,6 à 0,8°/$_0$) et chez les cholériques parvenus au stade asphyxique, où existait l'oligo-hydrémie ou anhydrémie, sur les recommandations du Dr. Godefroy, des solutions très concentrées de chlorure sodique (10°/$_0$).

Très récemment le Prof. Bacelli, de Rome, s'est déclaré partisan chaleureux de l'injection intraveineuse, partout où il s'agit d'obtenir un résultat net et immédiat dans le traitement de quelques maladies, dont le danger est imminent. Les effets thérapeutiques, obtenus dans ses observations par l'injection intraveineuse de quinine, de sublimé, dans le traitement des fièvres intermittentes pernicieuses, de la syphilis, de l'érysipèle etc. sont on ne plus engageants. Il va sans dire pourtant, qu'on ne peut employer pour l'injection intraveineuse que des doses très petites de ces médicaments héroiques, et que l'application de ce mode d'administration, dont le danger ne peut être contesté, doit être restreinte aux cas, qui se sont montrés rebelles aux traitements thérapeutiques ordinaires.

Nous avons ainsi suffisamment mis en relief l'influence du lieu d'application sur la quantité de médicament qui se résorbe. Il ressort clairement de ces considérations, et il est inutile de fournir à ce sujet de plus amples renseignements, quel rôle joue dans l'absorption *l'état d'aggrégation du remède employé.* Appliqués en un seul et même endroit, les produits gazeux passent dans le sang avec facilité, les liquides moins facilement et parfois même pas du tout, et les solides ne peuvent se résorber qu'après dissolution. Conformément à cet exposé la vitesse de la résorption de substances solides (sels de lithium, de thallium), mélangées à des substances grasses et administrées par injection sous-cutanée, est de beaucoup inférieure à celle de ces mêmes sels, injectés en solution aqueuse (Chapuis, Santori).

Il n'est pas non plus nécessaire de nous arrêter longuement à la quatrième condition, qui gouverne l'intensité de résorption de

l'un ou de l'autre remède appliqué sur le corps ou y ingéré. Cette quatrième condition se trouve, vous vous le rappellerez, dans les *propriétés osmotiques des substances employées*. Toutes autres circonstances égales d'ailleurs, la quantité d'un liquide résorbée sera directement proportionnelle à sa vitesse de diffusion. Vous comprenez ainsi aisément que, à supposer un même état d'aggrégation (liquide), un même endroit d'application et une même quantité administrée, la quantité résorbée de sulfates et phosphates, lentement diffusibles, sera moindre que celle des chlorures, nitrates etc..., rapidement diffusibles.

NEUVIÈME CONFÉRENCE.

Modifications subies par les médicaments dans l'organisme.

Modifications que subissent les médicaments à l'endroit de leur application. Application externe; dissolution de médicaments insolubles dans le tissu conjonctif sous-cutané, à la surface des muqueuses, sur la peau. Administration interne; modifications se produisant dans le tube digestif: *a)* processus de dissolution; action de la salive, du suc gastrique, du suc pancréatique, du suc intestinal, de la température; *b)* processus de dédoublement (esters et glycosides); action du ferment pancréatique et des organismes de la putréfaction; *c)* processus de synthèse; d'oxydation, de réduction; signification des processus de réduction; *d)* processus à signification incomplètement connue (action sur l'émulsine).

Modifications subies par les médicaments dans l'organisme et dont le siège nous est incomplètement connu. Siège probable de ces modifications (organes et tissus). Nature de ces modifications: *a)* processus d'oxydation, leur rareté (hypophosphites, sulfites); *b)* processus de réduction, non démontrés d'une façon absolue (chlorates, acide arsénieux); *c)* processus de dédoublement, rares pour les médicaments véritables; controverses au sujet de l'histozyme de Schmiedeberg; hydrate de chloral, sel de Schlippe, iodures et bromures alcalins; *d)* processus de synthèse; leur signification, leur localisation, leur nature; combinaison de médicaments introduits dans l'organisme avec OH, SH, SO_3H, le glycocolle, l'acide glycuronique, NH_2, la cystine, l'hydantoïne, CH_3. Exemples de chacune de ces synthèses. Combinaison de groupements atomiques: presque toujours produits de désassimilation des substances azotées. Diversité des processus de combinaison chez les espèces animales différentes. Synthèse artificielle.

Messieurs. Nous venons de voir quels sont les facteurs qui exercent une influence sur la résorption d'un médicament. Mais la quantité, qui s'en trouve à un moment donné dans le sang et qui est charriée par celui-ci vers les divers organes et appareils, dépend en outre de la quantité éliminée à chaque instant. Ces deux circonstances sont les seules dont il faille tenir compte dans les cas où le médicament reste inaltéré et où il n'a pas subi de transformations chimiques. Mais souvent, dans l'organisme animal, c'est le contraire qui s'observe et par conséquent il est logique qu'avant d'étudier l'élimination des médicaments, nous nous occupions d'abord des modifications qu'un médicament peut [illegible] organisme.

[illegible] d'abord l'endroit de l'organisme où ces *modifi-*

tations se produisent, on pourra déjà les diviser en deux groupes: 1°. *les modifications se produisant à l'endroit d'application du médicament*, avant que le médicament n'aît pénétré dans le sang; 2°. *les modifications au sujet de la localisation desquelles nous ne possédons pas de données précises.*

En établissant la distinction de cette manière, nous gardons une prudente réserve. Nous ne décidons pas la question de savoir si les modifications, que nous rangeons dans le second groupe, se passent dans le sang ou bien dans les tissus; nous n'excluons même pas la possibilité de leur production à l'endroit d'application du médicament; nous disons simplement qu'il nous est impossible pour le moment de les localiser avec une certitude suffisante.

I. Le *mode d'administration* le plus habituel est bien celui où le médicament, donné par voie buccale, passe de là dans l'estomac et dans les intestins. C'est surtout le long de ce trajet, où se rencontrent en si grand nombre des liquides capables de modifier chimiquement les substances les plus diverses, que les médicaments sont exposés à subir des transformations importantes d'ordre chimique.

Cependant ce serait une erreur de croire que ces modifications chimiques font défaut, lorsqu'il s'agit de *l'application externe* des médicaments. Il est vrai qué les processus, grâce auxquels ces transformations se produisent, et la nature de ces transformations elles-mêmes sont encore si peu connus. Nous devons reconnaître notre ignorance à cet égard. Néanmoins ces modifications existent et, dans ces dernières années, de nombreuses expériences ont démontré, de la manière la plus précise, que les médicaments peuvent subir, aussi bien dans le *tissu conjonctif sous-cutané* qu'à la surface de la *peau*, de la *conjonctive oculaire*, etc., des modifications par lesquelles *des substances insolubles sont transformées en substances solubles.* C'est ainsi qu'il est prouvé que toute une série de *composés mercuriels* insolubles — calomel, thymol au mercure, huile grise —, lorsqu'ils sont injectés dans le tissu conjonctif sous-cutané, sont transformés pour une partie en combinaisons mercurielles solubles. De même le calomel, appliqué sous forme de poudre sur la conjonctive oculaire, paraît se transformer en un composé mercuriel soluble. En effet, si des iodures alcalins, administrés simultanément par voie interne, s'éliminent à la surface de la conjonctive oculaire, il semble pouvoir se former à ce niveau de l'iodure de mercure, qui peut déterminer une irritation violente et même une action caustique. Ici encore nous ignorons la nature du processus intime grâce auquel le calomel se transforme en un composé mercuriel soluble. Tout ce que nous savons, c'est que nous avons affaire ici à un processus analogue à celui

décrit par Naegeli, dans lequel la dissolution de substances regardées comme insolubles est determinée par la grande masse de liquide, et que les quantités dissoutes à un moment donné sont des quantités relativement minimales. Nous savons en outre que le chlorure sodique contenu dans le mucus, dans les larmes, dans le liquide parenchymateux, ne participe à cette dissolution que pour une part très faible, et que la température du corps n'est pas sans exercer une certaine influence. Dans d'autres cas de ce genre nous possédons quelques renseignements de plus sur la nature intime des processus auxquels nous faisons allusion. Quand, par exemple, après des frictions de la peau avec une combinaison insoluble de mercure, nous voyons se produire des symptômes qui démontrent la présence dans le sang d'un composé soluble de ce métal, nous ne perdons pas de vue les acides gras sécrétés par les *glandes sébacées* renfermées dans le *peau*, et nous supposons que ce pourraient bien être ces *acides* qui, par leur combinaison avec le métal, ont formé des sels solubles d'acides gras.

Ne vous étonnez pas si les expériences que nous signalons se rapportent toutes aux combinaisons du mercure. Il ne faudrait pas en conclure que d'autres corps, employés en application externe sur la peau, en injection sous-cutanée, etc., ne puissent donner lieu à des phénomènes analogues. Si les faits relatés dans la pharmacothérapie se rapportent presque uniquement aux combinaisons de mercure, c'est qu'il est bien rare que d'autres corps insolubles soient ainsi employés en application externe, et que d'autres encore (tels que l'iodoforme, l'iodol), insolubles en apparence, se sont déjà altérés en dehors de l'organisme sous l'influence de certaines conditions (lumière, température). D'ailleurs, en parcourant la toxicologie du *plomb*, il n'est nullement difficile d'y découvrir certains faits qui se rattachent directement à ceux que nous venons de rapporter. Les observations, publiées par Manouvriez, sont surtout intéressantes à ce point de vue. Après application de combinaisons insolubles de plomb sur la peau, cet auteur put observer l'absorption locale du médicament, qui se manifesta, non pas par une paralysie généralisée, mais par des phénomènes paralytiques strictement limités à la région d'application. Enfin, les expériences de Paschkis, qui observa chez les animaux les symptômes d'une intoxication arsenicale, après leur avoir injecté sous la peau de l'arsenic métallique, viennent confirmer la manière de voir que nous exprimions plus haut.

Mais les modifications des médicaments, qui offrent pour nous le plus d'intérêt, sont celles qu'ils subissent lors de leur administration par *la voie interne*. Notre tube digestif est organisé de ma-

nière à séparer et à trier les substances qui y sont introduites et à leur faire subir des transformations telles qu'elles puissent être résorbées sous une forme directement utilisable par le sang ou les tissus. Pas plus que les aliments, les médicaments n'échappent à l'action des liquides sécrétés par les glandes du tube digestif, et les diverses modifications qu'ils subissent dans l'estomac et dans l'intestin peuvent, à notre avis, être groupées en quatre catégories :

a. transformation de composés insolubles en composés solubles;

b. processus de dédoublement;

c. processus de réduction — peut-être aussi processus d'oxydation et de synthèse;

d. certaines modifications dont la nature ne nous est encore qu'incomplètement connue.

a. Pendant tout le temps que les médicaments cheminent dans le tube digestif, depuis leur entrée par la bouche jusqu'à leur sortie par le rectum, il s'offre à eux des occasions multiples de passer *de l'état insoluble ou non dissous à l'état soluble ou dissous.* La *salive*, le *suc gastrique*, la *bile*, le *suc pancréatique*, le *suc intestinal* se présentent tour à tour pour déterminer ces transformations. Les médicaments sont exposés pendant un temps trop court à l'action de la salive, pour que nous puissions nous attendre de sa part à des modifications très notables. Il n'en est plus de même pour les autres produits de sécrétion. Ainsi le suc gastrique, grâce à l'acide chlorhydrique libre qu'il renferme, transforme le *carbonate de baryum* insoluble en *chlorure de baryum;* sous la même influence le *soufre doré d'antimoine* se transforme partiellement en *chlorure d'antimoine*, le calomel peut-être en sublimé, etc. En outre, il existe toute une série de composés insolubles qui se dissolvent grâce à la bile et aux sels biliaires; dans ce groupe il faut ranger, par exemple, *l'aloës*, la *scammonée* et le *jalap*, tous anhydrides d'acides résineux qui ne se dissolvent que sous l'influence de la bile et des acides biliaires. Et ce sont certainement surtout les sucs pancréatique et intestinal qui mettent lentement en liberté l'acide tannique renfermé, au sein de la fécule et de la cellulose, dans les cellules de certains végétaux, tels que les racines de rhubarbe, de ratanhia, d'ipécacuanha, de colombo et d'autres plantes médicinales. Les sucs digestifs en question déterminent une transformation progressive de la fécule et de l'albumine des tissus végétaux en dextrine, sucre et peptone, en même temps que la réaction alcaline du contenu intestinal favorise la dissolution de l'acide tannique. De plus, toute une série de composés métalliques insolubles, tels que le *réalgar*, *l'orpiment*, le *chromate de plomb*, le *calomel*, etc

à l'intérieur du tractus digestif, en composés solubles qui passent dans le sang. Même certains composés, entièrement insolubles et qui résistent à la plupart des agents chimiques, peuvent être dissous dans le tube digestif, sans que nous puissions indiquer un mécanisme spécifique grâce auquel cette dissolution s'accomplit. Cela tendrait à démontrer que les éléments vivants sont en état d'accomplir certaines transformations que les agents chimiques sont impuissants à réaliser en dehors de l'organisme. Mais les expériences de NAEGELI ont démontré que ces mêmes phénomènes se retrouvent dans la nature morte, du moment qu'une substance insoluble est mise en contact pendant des heures et des jours avec une très grande masse d'eau. Il n'y a donc plus lieu de s'étonner qu'un des hypnotiques les plus récents est représenté par un disulfone insoluble, et que le docteur COENEN put démontrer la présence de mercure dans le foie, les muscles, les reins et l'urine de lapins, auxquels on avait administré pendant longtemps du cinabre par la voie stomacale. Notez bien que le cinabre (sulfure de mercure) est un composé inorganique presque absolument insoluble dans les conditions ordinaires et qui résiste à l'eau, aux acides, aux alcalis, à l'alcool, à l'éther, au chloroforme, etc. Le tractus intestinal constitue certainement grâce à la grande masse de liquide qu'il contient, grâce aux substances sécrétées par les glandes intestinales, l'endroit qui se prête le mieux à la transformation de composés insolubles en composés solubles, car il fournit à ces corps des occasions nombreuses de se dissoudre. Cependant, il va de soi que certains corps insolubles telles que l'acide silicique, le charbon, et d'autres analogues peuvent traverser l'estomac et l'intestin sans subir de modifications.

Aux actions décrites s'ajoute encore une influence purement physique, la *température du corps*, qui contribue à favoriser la dissolution sur place d'un certain nombre de substances plus ou moins difficilement solubles. C'est ainsi que les combinaisons formées par l'acide tannique avec l'albumine, les alcaloïdes ou les métaux, sont totalement insolubles à la température ordinaire, tandis qu'elles se dissolvent en partie à une température de 36—40° C., principalement dans un milieu acide [1]).

b. En second lieu, on voit se produire dans le tube digestif des *processus de dédoublement*. Vous connaissez tous déjà, par vos études de physiologie, les découvertes classiques de CLAUDE BERNARD sur les fonctions du pancréas et vous savez qu'un des *ferments pancréatiques* possède la propriété de dédoubler les corps gras de

[1]) HAMBURGER a fait récemment ressortir l'influence de la grande masse d'eau et la température dans la dissolution et la résorption de la graisse au niveau de l'in.

notre nourriture. Les médicaments, dont la constitution chimique est la même que celle des graisses, subissent le même dédoublement. Ceci n'est pas seulement vrai pour les huiles grasses, telles que l'huile de croton, l'huile de ricin, etc., qui se dédoublent en glycérine et en acide gras, mais ce fait se vérifie encore pour tous les autres esters dont la constitution est absolument analogue à celle des graisses, et en outre pour un certain nombre d'anhydrides-acides, tels que ceux de l'acide benzoïque et de l'acide salicylique (Salkowski). C'est ainsi que le *salol* (= salicylate de phényle $= C_6H_4 \left\langle \begin{matrix} OH \\ CO_2\,C_6\,H_5 \end{matrix} \right)$ se dédouble dans le tractus intestinal, principalement sous l'influence du ferment pancréatique, en *acide salicylique* et en *phénol*. Par suite de cette décomposition, ce n'est pas le salol en nature qui pénètre dans le sang et dans les organes, mais ce sont bien les produits qui résultent de son dédoublement, à savoir l'acide salicylique et le phénol. Le naphtosalol ou *bétol* $\left(C_6H_4 \left\langle \begin{matrix} OH \\ CO_2.C_{10}\,H_7 \end{matrix} \right)\right.$, c'est-à-dire le salicylate de naphtol-β, en subissant un dédoublement analogue, donne naissance à *l'acide salicylique* et au *naphtol-β* ($C_{10}H_8O$). Nous connaissons aujourd'hui, grâce aux progrès de la chimie technique, toute une série de ces esters: l'alphol (salicylate de naphtol-α), les crésalols (salicylates des crésols), le salophène (salicylate d'acétylparamidophénol), le salacétol (salicylate d'acétol) le benzosol (benzoate de gaïacol), le benzonaphtol (benzoate de naphtol), etc., qui sont dédoublés dans le tube digestif.

Les recherches de Nencki et de ses élèves rendent de plus en plus probable le fait que la propriété de provoquer ce dédoublement hydrolytique n'est pas l'apanage exclusif du pancréas. D'après l'observation de cet auteur non seulement ces phénomènes pourraient être provoqués par les muqueuses de l'estomac et de l'intestin, mais encore par le foie, par les reins et par les muscles. On peut en conclure qu'il n'est pas impossible que le salol puisse subir, lors de son application externe, le même dédoublement qui s'observe quand on l'administre à l'intérieur. Si l'on tient compte du fait que les éthers composés se dédoublent avec une grande facilité en dehors de l'organisme sous l'influence des ferments et des organismes de la putréfaction, on pourra certainement attribuer également en partie à cette cause leur dédoublement à l'intérieur du tractus intestinal.

Ce fait est d'autant plus vraisemblable que le *dédoublement*, subi par les *glycosides* à l'intérieur du tube digestif, semble devoir être surtout attribué aux organismes de la putréfaction. Par suite de ce dédoublement, les glycosides donnent naissance d'une p

glycose ou à une substance analogue, d'autre part à un alcool, un aldéhyde ou un phénol. Vous savez d'ailleurs que l'on peut considérer les glycosides comme des combinaisons analogues aux éthers, formées aux dépens de glycoses. C'est ainsi qu'on voit la *salicine* $\left(C_6 H_4 \left< \begin{matrix} O.C_6 H_{10} O_5 \\ C H_2 OH \end{matrix} \right. \right)$ se dédoubler en dextrose et en saligénine $\left(C_6 H_4 \left< \begin{matrix} OH \\ CH_2 OH \end{matrix} \right. = \text{ortho-oxybenzylalcool} \right)$; *l'hélicine*, *l'amygdaline*, la *phloridzine* subissent des transformations analogues; de même, après l'administration interne de *l'arbutine* (retirée des feuilles d'uva ursi), on peut voir apparaître les produits de dédoublement de ce glycoside, et notamment l'hydroquinone, dans le sang et dans l'urine.

Il nous reste un mot à dire d'un autre processus de décomposition qui se passerait dans l'estomac. Je veux parler de l'expérience de Külz, qui, après l'administration interne de l'iodure ou du bromure de potassium, aurait trouvé dans l'estomac de l'acide iodhydrique ou bromhydrique, et qui a attribué ce fait à l'action de l'acide chlorhydrique libre sur les composés iodés et bromés. On peut élever des doutes sur la justesse de cette observation. En effet, Külz a conclu à la présence d'acide iodhydrique en se basant sur le fait, qu'en traitant le suc gastrique, après administration interne de l'iodure de potassium, par la quinine, l'on obtient de l'iodhydate de quinine. Or Drechsel a démontré peu de temps après que l'addition d'iodure de potassium à du chlorhydrate de quinine donne également lieu à la formation d'iodhydrate de quinine. Les expériences de Külz ne justifient donc aucunement la conclusion qui en fut déduite par cet auteur.

c. Examinons à présent si, en dehors des *processus de réduction* qui s'accomplissent en si grand nombre dans le canal intestinal, il s'y passe également des phénomènes d'oxydation et de synthèse, en vertu desquels les médicaments se trouveraient modifiés dans leur composition. Nous savons peu de chose au sujet des synthèses dont le tube digestif pourrait être le siège. Il semble résulter des recherches du Dr. Jaarsveld, faites dans notre laboratoire et consignées dans sa dissertation, qu'une partie de l'acide hippurique qui se forme dans l'organisme quand on administre l'acide benzoïque par voie interne, prendrait naissance dans l'intestin grêle. Il a conclu à l'existence de ce phénomène de synthèse, qui consiste dans la combinaison de l'acide benzoïque avec le glycocolle, en se basant sur des déterminations quantitatives. Dans la méthode employée à cet effet, l'acide benzoïque et l'acide hippurique étaient tous deux dosés sous forme d'acide benzoïque. L'exécution de cette méthode était peut-être entachée de certaines erreurs, qui peuvent

avoir influencé le résultat obtenu; mais il semble que les quantités d'acide hippurique ainsi trouvées dans le canal intestinal soient trop grandes pour qu'elles puissent dépendre de l'imperfection de la méthode. Aussi j'estime qu'il n'est pas du tout impossible que le processus synthétique en question et d'autres encore puissent se passer, au moins pour une partie, à l'intérieur du canal intestinal; et si les expériences de JAARSVELD ne sont pas absolument démonstratives, elles nous paraissent tout au moins de nature à encourager de nouvelles recherches dans cette direction.

Nous sommes également d'avis que les *processus d'oxydation* ne font pas défaut à l'intérieur du canal intestinal. Nous n'en cherchons toutefois pas la preuve dans le fait, que les sels alcalins des acides organiques (citrates, tartrates, etc.), pris à l'intérieur, sont éliminés par l'urine sous forme de carbonates alcalins. Cette oxydation peut très bien se faire dans le sang et les tissus après leur résorption, et les expériences récentes de STADELMANN et de ses élèves tendent de plus en plus à n'attribuer qu'un rôle très secondaire dans ce processus aux liquides du tube digestif. Nous pourrions en dire autant des observations de REGENSBURGER, HELFTER, v. PRESCH, qui ne nous semblent pas concluantes. Ces auteurs virent augmenter considérablement la quantité de sulfates renfermée dans l'urine après l'administration interne de *soufre* sublimé. Ils en conclurent que le soufre s'oxyde dans le tube digestif en acide sulfurique. Seulement comme l'acide sulfurique constitue un élément normal de l'urine, il est très difficile de décider si cette augmentation de l'acide sulfurique dans l'urine est le résultat d'une activité plus grande des échanges nutritifs, due à l'ingestion du soufre, ou bien si cette augmentation dépend d'une oxydation du soufre lui-même dans le canal intestinal. Mais en faisant abstraction des expériences que nous venons de rapporter, l'existence réelle des processus d'oxydation dans le tube digestif est prouvée par le fait qu'après l'administration interne du réalgar on voit apparaître dans l'urine des composés solubles d'arsenic, et qu'après l'ingestion de calomel et de cinabre, on constate la présence dans le sang de composés solubles de mercure. Même dans le cas où, conformément à l'opinion généralement admise aujourd'hui, on considère les corps solubles résultant de ces composés insolubles comme étant toujours des albuminates, il faudra admettre que le métal, soit l'arsenic, soit le mercure, a d'abord été transformé en un composé oxygéné, avant qu'il ait pu former avec l'albumine un composé soluble.

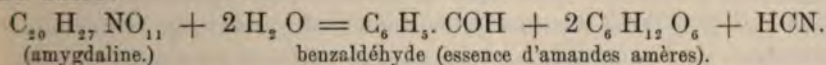
Mais les *phénomènes de réduction* sont de loin les plus n dans le tractus intestinal. Dans sa partie moyenne e dans sa partie inférieure, sous l'influence des bactéries

ments de la putréfaction, les processus de réduction dominent tout: les *sulfates* s'y transforment en *sulfures*, les *sels des oxydes métalliques* en *sulfures métalliques*, les *hydrates de carbone* et le *sucre* en *acide lactique*, *acide butyrique* et autres acides gras volatils.

L'hydrogène, *l'acide sulfhydrique*, les *hydrocarbures* se rencontrent constamment en forte quantité à ce niveau et favorisent les phénomènes de réduction.

Lorsque, grâce à ces phénomènes de réduction, les substances renfermées dans le contenu intestinal deviennent moins solubles, ces processus de réduction peuvent être avantageux pour l'organisme, notamment là où il s'agit de composés métalliques dont l'absorption dans le sang pourrait entraîner du danger. Mais ces processus donnent en même temps naissance à des substances éminemment toxiques et ce serait donc une erreur de croire qu'en toutes circonstances et vis-à-vis de toutes les substances ces processus jouent le rôle d'un mécanisme préservateur, grâce auquel l'organisme se débarrasse des substances qui lui sont inutiles ou nuisibles.

d) Enfin, il peut encore se produire dans l'estomac et l'intestin certaines transformations dont le mécanisme, bien que incomplètement connu, a pour résultat de faire perdre à certaines substances leur activité physiologique. Ainsi, si on met en présence l'amygdaline et l'émulsine à la température du corps, il se produit de l'acide cyanhydrique, de l'essence d'amandes amères et du sucre:



$$C_{20}H_{27}NO_{11} + 2H_2O = C_6H_5.COH + 2C_6H_{12}O_6 + HCN.$$

(amygdaline.) benzaldéhyde (essence d'amandes amères).

D'autre part, si on injecte dans le sang d'un animal l'amygdaline et l'émulsine, on le voit succomber à un empoisonnement par l'acide cyanhydrique. Le même résultat s'obtient en introduisant l'amygdaline dans l'estomac et l'émulsine dans le sang. Bien au contraire, si on introduit l'émulsine (le ferment) dans l'estomac et qu'on injecte l'amygdaline dans le sang, l'animal reste en parfaite santé (CLAUDE BERNARD). Pour expliquer ce fait il faut admettre que l'émulsine a été transformée dans l'estomac ou dans l'intestin et que c'est sous une autre forme qu'elle a pénétré dans le sang, ou tout au moins faut-il qu'elle aît perdu la propriété de provoquer la fermentation que nous avons indiquée. Il est permis de supposer que, sous l'influence de la pepsine ou de la trypsine, ce ferment végétal aît été dépouillé de ses propriétés ... stiques. Ce fait pourra d'ailleurs s'ob- ... me des ferments bactériens pénètrent ... urement à l'organisme.

... roit de leur application que

les médicaments sont modifiés. Ils peuvent subir en outre, comme vous savez, Messieurs, *à l'intérieur de l'organisme*, *des transformations sur le siège d'opération desquelles nous ne sommes qu'imparfaitement renseignés*. Il arrive bien souvent que les médicaments employés se retrouvent sous une autre forme, dans les sé- et excrétions, principalement dans l'urine. Ces transformations se sont produites pendant leur passage à travers l'organisme. Ne pouvant pas affirmer avec certitude qu'elles se sont accomplies au lieu même de leur application, nous les rangeons dans le second groupe. Il ne faudrait pas croire cependant que nous ignorons d'une façon absolue l'endroit où ces modifications des médicaments se produisent et où, pour ainsi dire, l'organisme y imprime son sceau. Nous savons d'une manière à peu près çertaine qu'en règle générale ce n'est pas dans le sang qu'il faut chercher le siège de ces transformations, mais bien dans les organes. Nous admettons encore toujours, avec Claude Bernard et Pflüger, que les processus vitaux de l'organisme ne se passent pas dans le sang, mais bien dans les tissus vivants eux-mêmes. Nous savons en outre, avec certitude que la formation de l'acide hippurique et des sulfates combinés, pour ne citer que ces exemples, se passe dans les *reins*; mais à côté de ces derniers, il faut attribuer une certaine part dans cette formation au *foie* et aux *autres organes*. C'est ce qui résulte de nombreuses recherches instituées à ce sujet, et notamment aussi de celles qui furent entreprises sous notre direction par les docteurs Jaarsveld, van der Velde, Dautzenberg. Nous ne saurions donc nous rallier à l'avis de ceux qui soutiennent que le siège unique de la formation de l'acide hippurique et des sulfates combinés doit être cherché dans les reins. Il nous faut reconnaître cependant que nous ne possédons pas encore de données incontestables à ce sujet, et c'est pour éviter toute conclusion prématurée, que nous nous bornons simplement à considérer ces transformations, d'une manière générale, comme ayant eu lieu dans l'organisme lui-même. En les séparant de celles que nous avons rangées dans le premier groupe, nous voulons uniquement faire entendre que nous n'en pouvons indiquer le siège à l'endroit de l'application, ou du moins, que nous ne pouvons pas les considérer, avec une entière certitude, comme se produisant en cet endroit.

La nature des modifications dont nous allons nous occuper est variable, et nous pouvons les diviser à ce point de vue en : *a.* oxydations, *b.* réductions, *c.* dédoublements et d. synthèses.

a. Il n'est pas fréquent de voir un médicament renfermant déjà de l'oxygène subir dans l'organisme une véritable *oxydation*, si l'on exclut toutefois les processus hydrosynthétiques, qui sont des processus de synthèse d'une nature spéciale, dans

lesquels un atome d'hydrogène se trouve remplacé par un groupement hydroxylique. Mais il faut considérer comme une véritable oxydation la transformation de nitrites en nitrates, d'hypophosphites en phosphates, d'oxydules métalliques en oxydes, etc. Cependant des recherches précises ont démontré que parmi ces corps un grand nombre ne sont pas oxydés dans l'organisme et à ce point de vue les hypophosphites nous offrent un exemple frappant. Les expériences du Dr. Vermeulen, instituées dans notre laboratoire, ont confirmé le fait signalé déjà par des auteurs français que, si on administre ces sels à des animaux ou à l'homme, la quantité totale ingérée se retrouve dans l'urine. Au contraire, les sulfites semblent se transformer en sulfates dans l'organisme; après administration de ces sels, tant par la voie interne qu'en injection sous-cutanée, Höppener et Pfeiffer ne retrouvèrent que de faibles quantités de sulfites dans l'urine, tandis que plus de 95°/₀ du sel fut éliminé à l'état de sulfate. Mais on ne saurait considérer la question jugée par une seule expérience positive; et le doute sur l'oxydation des sulfites de par l'organisme est d'autant plus justifié que les sulfites se changent déjà si facilement en sulfates en dehors de l'organisme, et que, d'un autre côté, les sélénites n'y subissent pas d'oxydation. Un exemple d'oxydation véritable nous est enfin fourni par les sels alcalins des acides organiques, comme les tartrates, malates, lactates, etc., qui sont éliminés sous forme de carbonates alcalins. D'après les recherches de Stadelmann et de ses élèves, ce n'est pas dans le tractus intestinal, mais dans les tissus de l'organisme, les reins et peut-être dans le sang, que se fait cette oxydation.

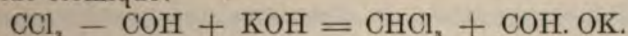
b. Nous ne possédons pour ainsi dire aucune donnée certaine sur les *processus de réduction* qui se passeraient dans l'organisme vivant, en dehors de l'endroit d'application (tube digestif). Il est vrai que diverses opinions ont été exprimées à ce sujet, mais ce ne sont que des opinions et rien de plus. C'est ainsi qu'on a soutenu que les sels ferriques pourraient être transformés dans l'organisme en sels ferreux. Binz et Schultz ont prétendu que l'acide arsénique perd de l'oxygène à l'intérieur des tissus et se transforme en acide arsénieux. Mais comme nous l'avons indiqué depuis longtemps, et comme Husemann l'a démontré dernièrement, les faits qu'ils avancent à l'appui de leur opinion ne sont nullement démonstratifs. En effet, du fait que cette transformation s'accomplit en dehors de l'organisme, si on met les composés en question en présence d'organes réduits en poudre fine, à la température du corps, on ne peut nullement conclure que la même transformation se passe dans l'organisme vivant. L'histoire de la réduction des chlorates montre suffisamment jusqu'à quel point il faut se

défier de la méthode qui consiste à rapporter à l'organisme vivant les conclusions qui découlent d'expériences in vitro. Si on introduit dans un tube à réaction un mélange de sang et de chlorates à la température du corps, on constate, déjà au bout de peu de temps, qu'une partie du chlorate a été réduite en chlorure; le sang est devenu noir et l'oxyhémoglobine s'est transformée en méthémoglobine. On en a déduit que les mêmes processus de réduction s'accomplissent à l'intérieur de l'organisme pendant la vie, tandis qu'en réalité cette réduction ne se manifeste guère dans ces conditions. Actuellement tous les expérimentateurs se sont ralliés à la manière de voir que nous avons toujours défendue, d'accord en cela avec des auteurs français (Isambert et d'autres), à savoir que dans l'organisme vivant le chlorate ne se transforme pas en chlorure. Ce n'est que lorsque le sang a perdu ses attributs physiologiques ou que les corpuscules sanguins sont détruits; ce n'est qu'aux approches de la mort, ou bien encore après la mort, que cette réduction s'accomplit; dès lors elle ne saurait passer pour une réduction produite par le sang vivant. Je n'en voudrais pas dire autant de la réduction des iodates en iodures — fait avancé par Binz et mis récemment de nouveau en avant par Ruhemann à propos de l'emploi de l'acide iodique et des iodates en thérapeutique. C'est un fait incontestable que l'urine contient des iodures après l'administratiou d'iodates. Tout porte pourtant à croire que cette réduction se fait soit à l'endroit de l'application, soit à celui de l'élimination; et il n'y a aucune preuve concluante qu'elle se passe dans le milieu intérieur de l'organisme.

c. Existe-t-il, en dehors de l'endroit d'application, dans le sang et les tissus, des *processus de dédoublement* en vertu desquels les médicaments administrés se trouvent transformés? Vous connaissez l'opinion de Schmiedeberg, qui prétend que dans un grand nombre d'organes on rencontre ce qu'il appelle un histozyme, capable de provoquer des phénomènes de dédoublement. C'est ainsi, par exemple, que les sels de l'acide hippurique seraient transformés avec une grande facilité par cet histozyme en acide benzoïque et glycocolle. Dans ces expériences il n'est encore une fois pas suffisamment tenu compte de ce qui se passe dans l'organisme vivant. Cela résulte à toute évidence d'une série d'expériences instituées par le Dr. van der Velde et par moi. L'acide hippurique ne subit aucune altération dans l'organisme vivant. Mais cette transformation s'accomplit dans des urines alcalines, en voie de putréfaction ou albumineuses, ou bien dans des organes l'on met en présence de l'acide hippurique en dehors d[illegible] Elle s'opère sous l'influence d'un ferment encore inc[illegible] cela avec une telle facilité que l'on ne saurait p[illegible]

précautions trop minutieuses pour exclure toute cause d'erreur.

Les mêmes considérations „mutatis mutandis" s'appliquent à un autre processus de dédoublement, grâce auquel LIEBREICH crut expliquer l'action hypnotique de l'aldéhyde trichloracétique (CCl_3 — COH, chloral), et qu'il fut le premier à signaler. En dehors de l'organisme le chloral se dédouble avec la plus grande facilité, sous l'influence des alcalis ou des carbonates alcalins, en chloroforme et en acide formique:



$$CCl_3 - COH + KOH = CHCl_3 + COH.OK.$$

LIEBREICH en conclut que le même phénomène devait se passer dans un milieu alcalin comme le sang. Et quand ses expériences sur les animaux et sur l'homme lui démontrèrent l'action hypnotique du chloral, il attribua celle-ci à l'effet du chloroforme mis en liberté dans le sang. Cette hypothèse, destinée à expliquer l'action du chloral, s'est montrée fausse d'un bout à l'autre. Bien loin de se dédoubler dans le sang ou dans les organes, le chloral se combine, comme nous le verrons bientôt, avec un groupement atomique compliqué, de manière à donner lieu à la formation d'un nouveau produit synthétique, l'acide urochloralique. LIEBREICH lui-même qui dans ces derniers temps a tenté d'expliquer l'inaltérabilité du chloral dans l'organisme vivant en admettant l'influence, dans les phénomènes chimiques, de ce qu'il appelle la zone neutre, est actuellement convaincu, comme il résulte de cet effort, du fait que le chloral ne subit aucun dédoublement dans l'organisme vivant. Mais lorsqu'il ne pouvait plus citer le chloral comme exemple des processus de dédoublement dans l'organisme vivant, il s'est efforcé de rechercher d'autres composés qui subissent réellement de pareils dédoublements dans le sang. Or, il est parvenu effectivement à en découvrir un certain nombre. Par exemple, le sel de SCHLIPPE ou *sulfure double de potassium et d'antimoine*, est décomposé par CO_2 en *sulfure d'antimoine* ($Sb_2 S_3$) et en *hydrogène sulfuré*. Un dédoublement analogue se produit dans le sang chargé d'acide carbonique, de manière qu'en administrant du sel de SCHLIPPE à des animaux, on peut les voir succomber à une intoxication par l'hydrogène sulfuré mis en liberté. D'une manière analogue, l'acide carbonique décompose, aussi bien à l'intérieur qu'en dehors de l'organisme, les *sels alcalins de l'acide sulfocarbonique* [1]) et les sels de *l'acide xanthogénique* [2]), avec mise en liberté de sulfure de carbone. Aucun des trois composés que

---

[1]) Acide sulfocarbonique = $CS\langle^{SH}_{SH}$; le sulfocarbonate de sodium aura donc pour formule $CS\langle^{SNa}_{SNa}$.

[2]) A [illegible] $S\langle^{OCH_3}_{SH}$.

nous venons de signaler ne trouve d'application thérapeutique, pas plus que le *nitrate de diazobenzol*, composé qui sous l'influence des alcalis et des carbonates alcalins se décompose en des produits colorés encore inconnus, avec mise en liberté *d'azote*. Quand on injecte ce dernier composé sous la peau ou dans les veines d'un lapin ou d'une grenouille, l'animal succombe par suite de la mise en liberté d'azote (sous forme de bulles) dans le sang. Aussi l'intérêt qu'offrent pour nous ces substances réside-t-il surtout dans le fait qu'elles permettent de démontrer que certains composés se comportent dans l'organisme vivant vis-à-vis du sang alcalin, chargé d'acide carbonique, de la même manière que vis-à-vis d'autres liquides alcalins renfermant de l'acide carbonique. Enfin, il faut encore mentionner ici le *peroxyde d'hydrogène*, si facilement décomposable, qui d'après certains auteurs se dédoublerait partiellement dans le sang en oxygène et en eau, et qui, injecté dans le sang, pourrait tuer par des embolies provoquées par les bulles d'oxygène. Si, pour ma part, j'étais appelé à vous citer des substances chimiques, dont l'action thérapeutique dépend de leur dédoublement dans l'organisme vivant, je serais bien embarrassé de vous en citer une seule. Non que je veuille nier l'existence pour certains remèdes d'une telle décomposition! Comment pourrais-je oublier le rôle important des processus de dissociation pour la respiration et la nutrition des tissus, mis en évidence par les travaux classiques de notre DONDERS? Mais, si ces processus de dissociation existent pour les composés de l'hémoglobine, ce n'est pas à dire que parmi nos remèdes ordinaires il s'en trouve qui leur ressemblent sous ce rapport. Jusqu'ici il me semble même qu'il nous manque des preuves péremptoires à cet égard. Je sais bien qu'en m'exprimant ainsi je me trouve en contradiction flagrante avec un des pharmacothérapeutes les plus éminents. Depuis plusieurs années déjà, le Prof. BINZ a émis l'opinion que l'action thérapeutique des iodures et des bromures alcalins, du salicylate de soude, dépend de la mise en liberté de l'iode, du brome, de l'acide salicylique, dans l'organisme vivant. A l'appui de cette thèse, il a produit des comparaisons chimiques très habiles et un grand nombre d'expériences „in vitro", dans lesquelles un courant d'acide carbonique provoquait, en présence de l'oxygène de l'air atmosphérique, une décomposition partielle des iodures, des bromures, avec mise en liberté de l'iode, du brome, de l'acide salicylique. Tout ceci ne prouve pas encore qu'une décomposition identique aît lieu dans l'organisme vivant. En employant les réactions et les méthodes ordinaires, dont nous nous servons en pharmacothérapeutique, le Dr. MONNIKENDAM, entre autres, a démontré dans une série de recherches,

instituées dans notre laboratoire, que les solutions des iodures et des bromures ne subissent aucun changement en passant par l'organisme vivant, ou du moins que les faits, avancés à l'appui de cette thèse, sont ou inexacts, ou parfaitement incompatibles avec l'inaltérabilité de ces composés. Plus tard, en traitant de l'action physiologique et thérapeutique des iodures etc., nous aurons à revenir sur ce sujet. Nous aurons à vous entretenir alors des propriétés physico-chimiques de ces substances, et nous réussirons peut-être à vous démontrer que nous n'avons pas besoin, pour l'explication de leur action physiologique, de l'hypothèse de Binz, et que l'énergie chimique, développée dans la cellule vivante du milieu intérieur par les solutions d'iodures, etc., grâce à leur propriétés électrolytiques, n'est pas plus grande que celle dont elles jouissent en dehors de l'organisme en présence d'une grande masse d'eau, maintenue à une température de 37° C. Pour compléter les données sur la décomposition des iodures, des bromures, dans l'organisme vivant, je dois encore faire ressortir leur dédoublement réel et très facile à constater par les réactions ordinaires, qui se produit au niveau des surfaces externes (telles que la peau et certaines muqueuses), par lesquelles ces composés s'éliminent. Ici, les facteurs qui interviennent sont tout autres que dans le „milieu intérieur". La présence d'acides libres, l'accès facile de l'air et de la lumière, certaines substances se trouvant dans la salive et sur la muqueuse buccale, peuvent déterminer une décomposition intensive, qui ne peut se produire dans le „milieu intérieur", où ces divers facteurs font défaut. Pour être intensive, la mise en liberté d'iode, de brome, dans ces conditions, est encore plus compliquée qu'on ne le pense ordinairement, parceque pour la produire il faut même la présence d'acide bromique, d'acide iodique etc.

d. S'il faut convenir que les preuves irréfutables d'un dédoublement des médicaments usuels (déterminé par le milieu intérieur) manquent au pharmacothérapeute, rien ne lui est au contraire plus facile que de démontrer l'existence de *processus synthétiques*. La synthèse est le processus le plus important et le plus fréquent que subissent les médicaments dans le „milieu intérieur" et en vertu duquel l'intensité de leur action éloignée se trouve considérablement amoindrie. Les exemples de pareilles modifications, déterminées par l'organisme vivant, sont tellement nombreux qu'on est tenté involontairement d'y voir autre chose que le pur effet du hasard, et qu'on se demande si ces transformations n'ont pas pour but de préserver le corps ou les organes contre une action trop violente du médicament ou du poison absorbé. En effet, les *produits de cette synthèse* sont presque toujours *moins toxiques* que les substances *primitives* introduites dans l'organisme et, en vertu

de leurs propriétés osmotiques, ils sont *éliminés* du corps *par l'urine avec la plus grande facilité*. Il y a donc là des motifs suffisants pour songer à une espèce de mécanisme régulateur ou compensateur, dont les effets seraient favorables à l'organisme. Je ne puis cependant pas m'engager sur ce terrain glissant des hypothèses, quelque attrayante que puisse être une conception qui permet d'expliquer des faits dont la relation nous échappe.

Je désire seulement attirer votre attention sur *l'endroit* où ces *synthèses* s'accomplissent. Il n'y a qu'un instant, je vous disais déjà qui je ne puis me rallier à l'opinion de ceux qui localisent ces processus de synthèse exclusivement dans les reins; j'ajoutais que plus d'un fait semble prouver que, selon toute probabilité, le *foie* intervient également pour une part très importante dans ces phénomènes, et même que d'autres organes encore y participent (glandes du canal intestinal, muscles). Malheureusement nous ne possédons pas encore sur ce sujet des recherches suffisamment nombreuses, et nous devons nous borner à déplorer que nos connaissances sur un sujet si important au point de vue toxicologique et physiologique présentent encore de si nombreuses lacunes.

Au point de vue de la *nature des synthèses*, dont l'organisme vivant est le siège, nous connaissons la synthèse avec OH (*hydrosynthèse*), celle avec SH (sulfhydryle), celle avec l'acide sulfurique (formation de *sulfates combinés*), avec le *glycocolle*, *l'acide glycuronique*, la *cystine*, *l'hydantoïne*, *l'ammoniaque* et le *méthyle*. Parfois la combinaison de la substance ingérée ne se fait qu'avec un seul nouveau groupement atomique, mais parfois aussi avec plusieurs de ces groupements; de manière qu'après l'ingestion d'une seule substance on peut voir se former deux ou trois composés synthétiques différents.

En ce qui concerne *l'hydrosynthèse*, consistant dans l'adjonction du radical OH à la substance ingérée et équivalant à une oxydation, je vous citerai, entre autres, les exemples suivants: *l'aldéhyde salicylique* ($C_6H_4 — OH.COH$) donne naissance dans l'organisme à *l'acide salicylique* ($C_6H_4.OH.COOH$); le *benzol* (C_6H_6) au *phénol* (C_6H_5OH), le *phénol* au *dihydroxyphénol* ($C_6H_4.(OH)_2$), notamment à la *pyrocatéchine* et à *l'hydroquinone* (en ortho- et méta-position, jamais en para-position sous forme de résorcine). Aux dépens de *l'alcool benzylique* ($C_6H_5.CH_2OH$), de *l'huile essentielle d'amandes amères* ($C_6H_5.COH$) et du *toluol* ($C_6H_5.CH_3$) se forme de *l'acide benzoïque* ($C_6H_5.COOH$). Le *cymol* se transforme en *acide cuminique*, le *xylol* ($C_6H_4(CH_3)_2$) en *acide toluilique* $\left(C_6H_4\left\langle{CH_3 \atop COOH}\right.\right)$; la *quinine* peut-être en *dihydroxylquinine* (?).

La combinaison avec SH (sulfhydryle) est beaucoup plus rare. Elle vient d'être démontrée dernièrement par LANG pour l'acétonitrile (cyanure de méthyle) et ses homologues, pour le cyanogène et l'acide cyanhydrique lui-même. En passant par l'organisme, probablement grâce à une réaction chimique très simple du soufre des matières albuminoïdes (PASCHELES), le cyanogène se combine, du moins partiellement, avec le sulfhydryle pour former de l'acide sulfocyanique. L'acide sulfocyanique est presque anodin en regard du cyanogène, et voilà donc une des substances les plus toxiques transformée par un processus synthétique en une combinaison presque innocente.

On connaît un grand nombre d'exemples de combinaisons avec *l'acide sulfurique.* Vos études de physiologie vous ont fait connaître les acides phénol-, indoxyl- et scatoxylsulfurique comme produits synthétiques du *phénol*, de *l'indol*, du *scatol* avec l'acide sulfurique; il est à peine nécessaire de vous dire que les sulfates correspondants se forment, d'une manière identique, en introduisant du *crésol*, de la *pyrocatéchine*, de *l'hydroquinone*, de la *résorcine*, etc., dans l'organisme. Tous les alcools de la série aromatique, et même des dérivés plus complexes de cette série, tels que l'antifébrine (*acétanilide*) par exemple, subissent ce processus synthétique avec la plus grande facilité, et ici encore ce processus donne naissance à des combinaisons dont la toxicité est beaucoup moindre que celle de la substance primitive.

Au *glycocolle* se combinent un certain nombre d'oxacides: l'acide benzoïque, l'acide salicylique, l'acide anisique, l'acide toluylique, qui donnent ainsi naissance aux *acides hippurique*, *salicylurique*, *anisurique* et *tolyurique.* Les mêmes synthèses s'observent encore pour d'autres dérivés de substitution de l'acide benzoïque, salicylique. Ainsi JAFFÉ a trouvé que *l'acide thiophénique* [1]) se combine par synthèse au glycocolle pour former *l'acide thiophénurique* et il a pu démontrer que le *furfurol* (C_4H_3OCHO 1: 4), aldéhyde de l'alcool furfurique, dont la constitution est en rapport avec celle du thymol, se transforme dans l'organisme en partie en *acide pyromycurique* (acide pyromyconique et glycocolle), et en partie en *acide furfuracrylurique* (acide furfuracrylique et glycocolle).

Quand la combinaison synthétique se fait avec *l'acide glycuronique*, elle donne naissance à des composés très remarquables. L'acide glycuronique (CHO. $(CHOH)_4$. COOH) est un acide déviant à droite le plan de la lumière polarisée, réduisant l'hydroxyde cuivrique en solution alcaline. Provenant des hydrates

---

[1]) C_4H_3SCOOH = acide thiophénique.

de carbone et du sucre, il se transforme facilement en acide saccharique par oxydation, etc. Les combinaisons que l'acide glycuronique forme avec les médicaments, etc. introduits dans l'organisme devient, au contraire, toutes le plan de polarisation à gauche et ne possèdent qu'un pouvoir réducteur faible. Il est démontré que tous les dérivés du *phénol* ainsi que du *naphtol* se combinent à l'acide glycuronique, les derniers avec plus de facilité que les premiers. Fait remarquable, le phénol et ses dérivés se combinent surtout à l'acide sulfurique et seulement pour une part minime à l'acide glycuronique, tandis que le naphtol ne s'unit qu'en quantité infinitésimale à l'acide sulfurique pour se combiner en très grande partie à l'acide glycuronique. Les dérivés compliqués du phénol, tels que *l'antifébrine*, la *phénacétine*, s'unissent également pour une faible part à l'acide glycuronique, alors qu'au contraire toute la quantité de *chloral* ou de *camphre*, introduite dans l'organisme, se combine à cet acide et se retrouve dans l'urine sous forme d'acide *urochloralique* (chloralglycuronique) et *camphoglycuronique*. La même chose se passe pour le menthol, le thymol et les autres camphres.

Les *dérivés chlorés et bromés du benzol* [1]) nous fournissent l'exemple d'un processus *synthétique compliqué* et à phases multiples. Quand ils sont introduits dans l'organisme animal, ils subissent d'abord, par *hydrosynthèse*, une transformation en phénol chloré et en phénol bromé (C_6H_4ClOH, C_6H_4BrOH), qui se combine au *radical de l'acide acétique* pour former l'acide phénylchloracétique ($C_6H_5CHCl - COOH$) ou le composé bromé correspondant; ceux-ci, à leur tour, s'unissent à la *cystine* ($C_6H_{12}N_2O_4S_2$) pour être éliminés sous forme *d'acide bromophényl-* ou *chlorophénylmercapturique*. Il est vrai que, à strictement parler, ni le phénol chloré ni le phénol bromé ne sont des médicaments, mais il est important, pour les considérations que nous exposons ici, de ne pas se placer à un point de vue trop restreint, afin de vous donner un court aperçu des processus synthétiques que nous connaissons aujourd'hui.

C'est pour le même motif que nous appelons également votre attention sur le fait que la métanitrobenzaldéhyde, en se combinant au radical de l'acide acétique, en s'oxydant d'une part, en se réduisant de l'autre, forme de l'acide acétylamidobenzoïque (COHN); que *l'acide benzoïque* se transforme pour une faible part en *benzamide*, grâce à sa combinaison avec NH_2, et que le *tyrosine* [2]), en se combinant à *l'hydantoïne* (glycolyl-

[1]) Benzol monochloré C_6H_5Cl et benzol monobromé C_6H_5Br.

[2]) Tyrosine $= C_6H_4 < {OH \atop CH_2.CH(NH_2)COOH}$ 1:4; c'est donc l'acide oxyphényl-α-amidopropionique ou oxyphénylalanine, un dérivé amidé de l'acide hydrocumarique.

urée $= C_3H_4N_2O_2 = CO\left\langle\begin{matrix}NH-CO\\NH-CH_2\end{matrix}\right\rangle$, se retrouve dans l'urine sous forme *d'hydantoïnate de tyrosine* (acide hydantoïnique $= CO\left\langle\begin{matrix}NH_2\\NH.CH_2COOH\end{matrix}\right)$. La formation de la benzamide aux dépens de l'acide benzoïque rappelle le mode de formation de l'urée, qui s'accomplit également grâce à la fixation de NH_2; la synthèse de l'hydantoïnate de tyrosine nous fournit d'autre part l'exemple de la fixation d'une substance qui présente des liens de parenté étroits avec des dérivés de l'acide urique: avec l'acide dialurique et l'alloxane. L'acide furfuracrylique, dont nous signalions il y a un instant la production par synthèse, fait songer à l'acide urique, qui d'ailleurs peut être considéré comme un dérivé de l'acide acrylique.

Enfin, pour citer un dernier exemple de synthèse, relatif à une substance qui non seulement possède elle-même des propriétés thérapeutiques, mais en outre peut être considérée comme le noyau d'un grand nombre d'alcaloïdes, tels que l'atropine, la nicotine, la spartéine, la pilocarpine, la lobéline, la morphine, la cocaïne, etc., je vous rappellerai les vicissitudes de la pyridine. Cette substance se combine dans l'organisme au *méthyle* et à *l'ammoniaque* et on la retrouve dans l'urine sous forme d'hydrate de méthyl-pyridylammonium ($C_5H_7N_2CH_3.HO$). Mais ce qui est peut être plus intéressant encore, c'est que les tellurates, recommandés dans ces derniers temps comme anhydrotiques, ainsi que les séléniates se combinent aussi au méthyle dans l'organisme, en formant, après leur réduction, le méthylate de tellure $(CH_3)_2Te$ et le méthylate de sélénium. Ces combinaisons sont éminemment volatiles et s'éliminent par la respiration.

Les groupements atomiques, qui dans ces processus synthétiques se fixent ainsi sur les médicaments ou autres composés chimiques introduits dans l'organisme, sont donc parfois extrêmement simples, mais peuvent aussi présenter une certaine complication. Parmi les groupements simples, il faut ranger OH, SH et HSO_3; grâce au premier se produit l'hydrosynthèse; le second et le troisième donnent naissance aux sulfocyanates et sulfates combinés. Dans cette catégorie des groupements atomiques simples il faut encore faire rentrer le radical méthyle. Tous ces groupements, de même que le radical de l'acide acétique ($CH_3.CO$), l'acide glycuronique ($C_6H_{10}O_7$), ne renferment pas d'azote, tandis que NH_3, ainsi que le glycocolle (acide amido-acétique $CH_2.NH_2COOH$), la cystine $(C_3H_6SNO_2)_2$ et l'hydantoïne ($C_3H_4.N_2O_2$) en renferment. Presque tous peuvent être considérés comme des *produits ultimes de la désassimilation de l'albumine*, à l'exception de OH qui peut encore prendre naissance

dans d'autres conditions. Le sulfhydryle, qui s'unit si facilement aux combinaisons du cyanogène, l'acide sulfurique auquel se combine avec tant de facilité un des produits de putréfaction de l'albumine (phénol), dérivent directement du soufre de l'albumine. La cystine, dont la molécule renferme du soufre et de l'azote, doit également être considérée comme un produit des échanges organiques, bien qu'elle n'apparaisse comme telle dans l'urine que dans des cas pathologiques; par conséquent la combinaison du phénol bromé avec la cystine appartient aussi au groupe des synthèses qui se forment à l'aide de produits de désassimilation. La glycocolle qui se forme dans le foie, l'hydantoïne qui naît par synthèse de la combinaison du glycocolle avec l'urée, et enfin NH_3 ont une origine tout aussi bien connue: tous sont des *produits de désassimilation* des substances azotées. Peut-être pourrait-on hésiter un moment à attribuer la même origine à l'acide glycuronique, mais sa parenté avec la sucre et le glycogène, et le fait qu'il peut se former dans le foie du glycogène et du sucre même en dehors de l'administration de tout hydrate de carbone, nous font supposer à bon droit que l'acide glycuronique aussi est un produit de désassimilation des matières albuminoïdes. La molécule de l'albumine renferme également du méthyle, et l'on a des raisons pour admettre que le méthyle, qui se combine au tellure, et la méthylamine ou hydrate de méthylammonium, qui se combine à la pyridine, résultent également de la décomposition de l'albumine. C'est donc principalement avec les groupements atomiques, dans lesquels l'albumine se scinde au cours des processus de désassimilation, que se combinent les médicaments, pour donner lieu à des composés facilement diffusibles et dont la toxicité est faible.

Il est inútile de mentionner derechef que la *combinaison de ces produits de désassimilation aux médicaments ingérés* (ou bien à la substance chimique introduite dans l'organisme) ne se passe pas dans le sang, mais bien dans les organes et tissus. Mais nous devons faire ressortir combien ces *processus de combinaison* sont *variables chez les diverses espèces animales*. Ainsi, au point de vue des substances disponibles pouvant participer aux processus synthétiques, il existe une différence marquée d'une part entre les herbivores et les carnivores, d'autre part entre les mammifères et les oiseaux; d'ailleurs, d'autres différences physiologiques existant entre ces organismes différents démontrent qu'il faut établir entre eux une distinction. L'antifébrine, par exemple, est presque totalement transformée en paraamidophénol chez les lapins; chez les chiens, au contraire, elle ne subit cette transformation que pour u faible part, tandis que la majeure partie donne naissance à l' oxycarbinile. En administrant du benzaldéhyde à un l

ne se forme pas la moindre trace de benzamide, tandis que ce dernier composé se produit chez le chien. L'acide α-naphtoïque passe sans être altéré dans les urines des lapins, tandis que l'acide β-naphtoïque se combine au glycocolle; chez les chiens c'est au contraire l'acide α-naphtoïque qui se combine au glycocolle, et l'acide β-naphtoïque qui reste inalteré. Chez les oiseaux, après l'ingestion de furfurol, on ne voit pas se produire d'acide furfuracrylique. De pareilles différences dans la nature des processus synthétiques peuvent-elles s'observer chez des individus différents appartenant à une même espèce animale, d'après le mode antérieur d'alimentation et d'après d'autres conditions? Cette hypothèse me semble à priori parfaitement acceptable; mais comme aucune expérience précise n'a été instituée dans cette direction, je crois que nous ne pouvons pas encore nous prononcer à ce sujet.

On a essayé — et c'est sur ces essais que je désire attirer votre attention avant de terminer cette conférence — de reproduire fidèlement en dehors de l'organisme les processus synthétiques qui s'accomplissent dans son intérieur. Il est évident que dans ces expériences on ne peut employer ni des températures élevées, ni des acides forts; la température moyenne du corps est nécessaire, et il faut en outre recourir aux agents dont l'action est lente, de manière à réaliser le plus fidèlement possible, les conditions dans lesquelles ces phénomènes de synthèse s'accomplissent dans l'organisme. La synthèse qui s'accomplit le plus facilement en dehors de l'organisme sous ces conditions est celle de l'acide sulfocyanique en partant du cyanogène ou de l'acétonitrile. On n'a en effet qu'à mettre ensemble du sulfure de sodium avec de la potasse solide et de l'acétonitrile, à une température de 40° C., pour obtenir la formation de sulfocyanate. La seule condition nécessaire pour faire réussir la réaction c'est l'absence de l'eau. Une seconde synthèse, qui réussit encore facilement en dehors de l'organisme, est celle par laquelle le méthyle est fixé sur le tellure. Hofmeister nous a appris qu'il sulfit de mettre ensemble à la température ambiante de la chambre un tellurite et certains organes glandulaires, notamment le testicule des poissons à l'état frais, pour obtenir la méthylisation. Ici encore la présence d'eau, d'une solution physiologique de sel marin, entrave la synthèse. Une troisième synthèse a été tentée, par Marmé, pour l'arbutine [1]). Il la laissa digérer, à la température de 36—40° C., avec une solution diluée de sulfate de soude, en présence de l'émulsine. Au bout de quelques heures, Marmé a vu se pro-

[1]) Glycoside à formule $C_{12}H_{16}O_7$, qu[illegible] se dédoubler en sucre de raisin et hydroquinone (v. p. 111).

duire une faible quantité d'acide hydroquinone-sulfurique, mais la quantité en était tellement minime que j'hésite à considérer le résultat de cette expérience comme un fait absolument acquis. Nous ignorons certainement encore dans leur détails les moyens mis en oeuvre par l'organisme pour provoquer ces phénomènes de synthèse; nous ne savons pas encore si ces processus sont sous la dépendance des ferments sécrétés par la cellule ou bien sous celle du contenu cellulaire lui-même, mais les résultats des expériences instituées dans cette direction sont des plus encourageants. Et si les communications récentes de LILIENFELD se confirment, si l'on est réellement à même d'obtenir des substances qui ressemblent, on ne peut plus, aux peptones et aux albumines en condensant du glycocolle et de l'ester amidoacétyléthylique avec des esters d'une autre composition, le champ des expériences à ce sujet s'élargira encore beaucoup. Il n'est donc pas trop hasardeux d'espérer qu'il sera possible un jour de provoquer en dehors de l'organisme toutes les combinaisons synthétiques, qui s'y accomplissent, non seulement à l'aide de ces procédés artificiels, de ces températures élevées, par lesquels nous sommes à même de produire l'urée, l'acide hippurique, les acides sulfo-conjugués, mais aussi en nous servant des conditions spécifiques telles qu'elles sont réalisées dans l'organisme vivant lui-même.

DIXIÈME CONFÉRENCE.

Elimination des médicaments de l'organisme.

Division des médicaments en organodépositoires et organodécurseurs.
Signification de cette division.
Médicaments organodépositoires. Circulation gastro-hépatique.
Médicaments organodécurseurs. Circulation gastro-salivaire et hématogastrique.
Organes où les médicaments se déposent: foie, reins, muscles, os, système nerveux central.
Organes présidant à l'élimination des médicaments: reins, poumons. peau, glandes vraies, muqueuse du tractus intestinal.
Rapport entre la quantité d'un médicament qui s'élimine et la vitesse de diffusion de ce médicament, ainsi que la présence simultanée de substances facilement diffusibles. La „lavatura del sangue" (lavage du sang) de SANQUIRICO.

Messieurs, dans notre dernière réunion, nous nous sommes occupé des modifications qu'un médicament subit dans l'organisme à l'endroit de son application et en dehors de celui-ci. Pour plusieurs d'entre eux, il règne de l'incertitude quant au *siège* de ces transformations et quant à la *quantité* du médicament qui se trouve transformé. Nous pouvons en conclure que très souvent, dans la pratique, il nous sera impossible de prédire avec quelque certitude l'intensité avec laquelle s'exercera l'action éloignée, et cela même pour les médicaments dont nous connaissons dans tous leurs détails les transformations chimiques se passant dans l'organisme.

De plus, la quantité d'un médicament qui se trouve à un moment donné dans le sang, dans le cas où le médicament administré a passé dans ce dernier, dépend encore d'un troisième facteur, qui exerce son influence sur l'intensité de l'action générale ou éloignée. Nous faisons évidemment allusion à la *quantité du médicament qui, à chaque moment, est éliminée du sang et de l'organisme.*

D'une manière générale, on peut diviser les agents pharmacodynamiques en deux groupes, en tenant compte de la [illegible] avec

laquelle ils s'éliminent et de la quantité totale qui abandonne l'organisme; dans le premier groupe viendront se ranger les médicaments qui sont retenus par l'organisme, et dans le second ceux qui sont rapidement et facilement éliminés. L'organisme accumule donc pour ainsi dire les premiers, tandis que vis-à-vis des seconds il joue le rôle d'un filtre. En tenant compte de cette différence, on donne aux substances de la première catégorie le nom de médicaments *organodépositoires*, tandis que la dénomination de médicaments *organodécurseurs* est réservée à celles de la seconde catégorie. Mais je me hâte d'ajouter que je ne saurais vous nommer aucun médicament qui appartienne exclusivement à l'un de ces deux groupes. Ici, comme partout ailleurs, toute classification systématique est un moyen adjuvant indispensable, mais provisoire et insuffisant. Nous nous en servons pour satisfaire notre désir de mettre un certain ordre dans nos connaissances. Mais nous pouvons également affirmer que *tous* les médicaments ont à la fois des caractères *organodépositoires* et *organodécurseurs*, et que, pour les ranger dans l'un ou l'autre de ces deux groupes, nous examinons simplement si la majeure partie de la substance qui pénètre dans le sang séjourne longtemps dans l'organisme, ou bien si elle en est rapidement éliminée.

Parmi les *médicaments organodépositoires* nous rangeons par exemple les *sels des métaux lourds* et *des métaux alcalino-terreux* (magnésium, calcium, etc.) qui sont emmagasinés en des endroits spéciaux et qui, en vertu d'une série de processus spéciaux, séjournent pendant un temps considérable, en assez forte quantité, dans l'organisme. Si nous suivons dans son trajet un sel métallique, qui, sous forme d'un composé soluble, passe de l'estomac et du canal intestinal dans le sang veineux revenant de ces organes, nous le retrouvons rapidement dans le *foie*. C'est là qu'il s'accumule en majeure partie; une faible quantité seulement passe dans le sang artériel. Mais bientôt une partie plus ou moins grande du sel métallique est soustraite au foie et se trouve entraînée par la bile vers l'intestin grêle, où le même cycle de phénomènes se répète. Une grande partie du sel, déversée par la bile dans l'intestin grêle, est de nouveau résorbée, transportée derechef au foie, pour passer encore une fois dans l'intestin grêle avec la bile, etc. CLAUDE BERNARD a donné à cette circulation le nom de *circulation gastro-hépatique*. L'affinité du foie pour le médicament, la forme sous laquelle il est sécrété par la bile, la facilité avec laquelle il est résorbé par la muquese intestinale: telles sont les diverses causes auxquelles doit être attribué le séjour prolongé de ces substances dans l'organisme. J'ajoute déjà dès maintenant que cette circulation gastro-hépatique ne s'ob-

serve pas seulement pour les sels métalliques introduits directement dans l'estomac, mais également pour des composés qui, administrés différemment, pénètrent dans le sang par une autre voie. En effet, la muqueuse de l'estomac et de l'intestin se charge d'éliminer les combinaisons métalliques qui circulent dans le sang; dès lors on conçoit qu'il doit être indifférent si des composés mercuriels, par exemple, sont injectés sous la peau ou s'ils sont administrés par voie interne: dans l'un cas comme dans l'autre on les retrouve dans le canal intestinal, et la circulation gastro-hépatique peut exercer son influence en les retenant dans l'organisme pendant un temps plus ou moins prolongé. Seulement il importe de faire remarquer que ce n'est pas uniquement dans le foie que les sels métalliques s'accumulent; les *os*, les *muscles*, le *système nerveux* jouent le même rôle en retenant certains d'entre eux avec une prédilection spéciale.

Ces médicaments organodépositoires par excellence sont cependant aussi organodécurseurs. Les quantités entraînées par le courant artériel sont éliminées graduellement et insensiblement par les sécrétions intestinale, urinaire et cutanée; en outre, ce qui s'en trouve dans les intestins est éliminé en partie par les fèces, et ainsi petit à petit la quantité de substance qui reste dans l'organisme, après avoir circulé dans le sang, va en diminuant de plus en plus.

Dans le groupe des *médicaments organodécurseurs* il faut ranger *les sels solubles des métaux alcalins et des alcaloïdes*, les *substances volatiles*, etc. Leur élimination débute déjà peu de temps après leur passage dans le sang. Cependant eux aussi sont retenus par certains organes ou appareils et séjournent dans l'organisme pendant un temps plus long qu'on ne pourrait le supposer à priori. C'est ainsi, par exemple, que les glandes salivaires présentent une affinité toute spéciale pour les iodures alcalins, dont la diffusibilité est si considérable que déjà peu de moments après leur administration par voie stomacale, on peut démontrer leur présence dans l'urine. Cette affinité est le point de départ d'une circulation analogue à celle que nous avons constatée pour les sels métalliques en vertu de leur affinité pour le foie. Les iodures alcalins, après leur excrétion par les glandes salivaires, sont de nouveau avalés et arrivent ainsi dans l'estomac en même temps que la salive; là ils sont de nouveau résorbés par le sang, pour être ensuite derechef éliminés par les glandes salivaires, etc. Ils parcourent donc ce cycle que l'on peut désigner sous le nom de *circulation gastro-salivaire*, et séjournent bien plus longtemps dans l'organisme que ne pourrait le faire supposer leur diffusion extrêmement rapide. Le même fait s'observe pour les chlorates, pour

certains alcaloïdes, tels que la pilocarpine, pour les composés mercuriels, etc., en un mot pour toutes les substances à l'égard desquelles les glandes salivaires montrent une grande affinité.

A côté de la circulation gastro-hépatique et gastro-salivaire, il en existe une troisième que je voudrais appeler circulation *hémato-gastrique* ou *hémato-entérique*. Les preuves que les glandes stomacales et intestinales se caractérisent également par une affinité spécifique pour certaines substances deviennent plus nombreuses de jour en jour. Cette affinité ne se manifeste pas seulement pour certains composés métalliques, tels que les sels de mercure et d'antimoine, mais aussi pour les sels de chaux et pour un certain nombre de sels d'alcaloïdes très solubles, tels que les sels de morphine et d'apomorphine, et enfin pour d'autres composés organiques (santonate de soude, etc.). Quand ces diverses substances circulent dans le sang, elles sont déversées dans le tube digestif par la sécrétion des glandes stomacales et intestinales; et quoiqu'elles soient en partie éliminées par les fèces, une autre partie en est reprise par le sang, pour être déversée plus tard de nouveau dans le tube digestif, et reparcourir pour une certaine part le même cycle.

Nous pouvons en conclure que la différence existant entre les médicaments organodépositoires et organodécurseurs n'est qu'une différence quantitative. Elle ne dépend de la nature des médicaments que pour autant que leur affinité pour certains organes détermine ou leur élimination plus ou moins rapide, ou leur séjour plus ou moins prolongé dans l'organisme.

Parmi les *organes où les médicaments se déposent*, il faut signaler en toute première ligne le *foie*, qui présente des conditions extrêmement favorables à l'accumulation des médicaments, grâce à ses dimensions considérables, à la grande richesse de son réseau vasculaire et à ses propriétés d'emmagasinement toutes spéciales. Les recherches physiologiques ont d'ailleurs démontré cette accumulation depuis bien longtemps en ce qui concerne le glycogène. Parmi les autres organes où l'examen post mortem permet de retrouver les médicaments organodépositoires, tels que les sels métalliques, etc., il faut encore signaler les *reins*, les *muscles*, les *os*, le *système nerveux central*. Le pouvoir accumulateur que possèdent ces organes vis-à-vis des médicaments en question dépend-il de ce qu'ils sont le siège d'échanges organiques relativement plus actifs, ou bien se trouve-t-il en rapport avec des propriétés physiologiques spéciales? C'est là un point sur lequel je désire ne pas me prononcer mais qui n'en a pas moins une importance capitale, depuis que nous savons que non seulement des combinaisons métalliques, mais même des substances volatiles, comme

l'alcool, peuvent être retenues par la foie et le cerveau (GIOFFREDI).

Au nombre des *organes qui éliminent* les substances circulant dans le sang, il faut signaler en toute première ligne les *reins.* C'est la grande voie par laquelle s'éliminent de préférence toutes les substances étrangères que renferme le sang. Mais si les reins constituent la voie principale, ils ne constituent certainement pas la voie unique. Il faut citer en second lieu la *peau* et les *poumons*, les deux grandes voies collatérales qui rendent des services si précieux au point de vue de l'élimination des produits ultimes de la désassimilation. Même là où il s'agit de l'élimination de substances volatiles le poumon ne semble jouer qu'un rôle secondaire (BINET). Comme organe éliminateur la peau est de beaucoup plus importante, et les recherches récentes d'HIRSCHMANN ont prouvé qu'après l'administration interne de salophène, de salicylate de soude, d'antipyrine, l'on peut trouver ces substances éliminées par la peau à l'état cristallisé. En outre, un certain nombre de glandes prennent une part qui n'est certes pas négligeable. Le *foie*, les *glandes salivaires*, les *glandes mammaires* jouissent de la propriété d'éliminer certaines substances avec le produit de leur sécrétion (bile, salive, lait). Ils enlèvent ainsi momentanément au sang des matières étrangères qui s'y trouvent renfermées. Seulement comme le produit de sécrétion de ces glandes — à part celui de la glande mammaire qui ne joue ici qu'un rôle tout à fait secondaire — n'est pas excrété directement à l'extérieur, l'élimination qui s'effectue par les voies que nous venons de nommer en dernier lieu n'est que momentanée et non définitive. Dans ces conditions — comme nous l'avons vu tout-à-l'heure en parlant de la circulation gastro-hépatique et gastro-salivaire — il se peut fort bien, et les choses se passent réellement ainsi, que les substances sécrétées soient de nouveau reprises par le courant sanguin.

Je considère également les *muqueuses stomacale et intestinale, dans toute leur étendue*, comme un véritable appareil d'excrétion. Nous sommes trop habitués à considérer exclusivement cette muqueuse comme étant la voie par laquelle les diverses substances ingérées passent dans le sang, et nous n'oublions que trop souvent qu'un certain nombre d'entre elles passent de nouveau dans le tube digestif par les sécrétions qui s'y déversent, du moment qu'elles se trouvent accumulées en quantité considérable dans le sang. Nous savons aujourd'hui que non seulement l'urée, mais encore les peptones peuvent quitter le courant sanguin et être déversées dans le contenu intestinal. Il est démontré qu'un grand nombre de médicaments, dont l'élimination par les reins avait seule ju

l'attention, se rencontrent également dans la sécrétion intestinale, et que c'est par cette voie que des quantités plus ou moins grandes de ces médicaments abandonnent le sang. En fin de compte, le produit de cette sécrétion, mélangé à des débris alimentaires indigestibles et à d'autres substances, est rejeté au dehors sous forme de fèces, bien qu'il soit possible, comme nous l'avons dit il n'y a qu'un instant, que les substances sécrétées retournent dans le sang. Ces faits nous démontrent combien était juste l'opinion des anciens médecins qui considéraient les fonctions intestinale et urinaire comme étant de même ordre, fait qu'ils expliquaient, à défaut de connaissances anatomiques et physiologiques précises, par des communications secrètes existant entre elles. Les faits que nous venons d'exposer jettent une vive lumière sur la triple fonction dévolue à la muqueuse du tractus digestif, qui semble ainsi destinée à jouer à la fois le rôle d'organe de résorption, de sécrétion et d'élimination.

Jusqu'ici nous vous avons fait connaître les voies par lesquelles l'organisme se débarrasse des médicaments qui circulent dans le sang. Nous devons maintenant fixer votre attention sur *l'intensité de l'élimination*, c'est-à-dire sur la quantité du médicament qui s'élimine pendant l'unité de temps.

Cette quantité — que les Allemands désignent sous le nom de „Ausscheidungsgrösse" — dépend avant tout de la *quantité qui, à chaque instant déterminé, se trouve renfermée dans le sang.*

Elle dépend en second lieu des propriétés osmotiques du médicament en question et surtout de la *vitesse de diffusibilité.* En effet, je crois qu'il est superflu de vous dire que pour des substances difficilement et lentement diffusibles la quantité qui s'élimine pendant l'unité de temps sera beaucoup plus faible que pour des substances facilement et rapidement diffusibles. Il va de soi que la forme chimique, sous laquelle le médicament circule dans le sang, exerce une influence très considérable sur ces propriétés physiques. En outre, on comprend facilement que certains composés métalliques seront difficilement éliminés, précisement à cause de la forme sous laquelle ils se trouvent dans les organes, tandis que, au contraire, tous les produits de synthèse, tels que les sulfates combinés, les sels de l'acide glycuronique et hippurique, etc., se trouvent sous une forme extrêmement favorable à leur élimination.

Enfin, Messieurs, en outre des propriétés osmotiques du médicament lui-même il faut encore ranger parmi les conditions, dont dépend l'intensité de son élimination, la *présence simultanée d· le sang de substances très facilement et très rapideme·*
Quand la teneur normale ou physiologique du s·

trouve à un moment donné dépassée, on voit la sécrétion urinaire augmenter dans une proportion très notable, et, en même temps que se trouve éliminé l'excès du sel, d'autres substances facilement diffusibles sont entraînées et soustraites à la circulation sanguine. SANQUIRICO a tiré partie au point de vue pratique de ce phénomène physiologique en injectant, dans les cas d'empoisonnement, une solution de chlorure de sodium à 1°/₀ dans le sang. Le sang et les organes se débarrasseraient du poison grâce à cette méthode à laquelle il a donné le nom de „lavatura del sangue". L'application de ce procédé n'offre d'ailleurs d'utilité que pour les poisons qui s'éliminent facilement et en grande quantité par les reins.

ONZIÈME CONFÉRENCE.

Influence de l'état individuel et temporaire de l'organisme sur l'action des médicaments.

Influence de l'état interne individuel. Age. Nourrissons et jeunes gens. Poids du corps aux différents âges de la vie. Table de JUNCKER-GAUBIUS; formules de YOUNG, de DURST. Expériences de FALCK sur l'action de la strychnine chez les animaux d'âges divers. Influence de la vieillesse. Sexe. Constitution. Tempérament.

Influence de l'état interne temporaire. Digestion et jeûne. Menstruation, grossesse, lactation. Travail et repos.

Idiosyncrasie. Formes principales. Idiosyncrasie congénitale ou acquise. Sources d'erreur.

Idiosyncrasie congénitale. Expériences de ZWAARDEMAKER et PEYRAUD. Différences dans les processus synthétiques, etc.

Idiosyncrasie acquise: *a.* par suite de circonstances particulières; signification de la résorption et de l'élimination; sensibilité temporaire des organes; *b.* par suite de l'emploi prolongé d'un même médicament (action cumulative); *c.* par suite de la présence dans l'organisme d'une substance agissant dans le même sens que le médicament.

Messieurs. Jusqu'ici, en vous parlant de l'action éloignée des médicaments et en vous exposant les conditions auxquelles est soumise l'intensité de cette action, nous sommes toujours restés dans le domaine des généralités. Nous avons déterminé les lois qui s'appliquent in abstracto à tous les organismes supérieurs. Le physiologiste pourrait considérer sa tâche comme accomplie, mais il ne peut en être de même pour le thérapeute. Celui-ci a devant lui un organisme humain déterminé. S'il veut obtenir des médicaments les effets qu'il en attend, il devra tenir compte de l'organisation spéciale de cet organisme, ainsi que des conditions internes et externes dans lesquelles celui-ci se trouve au moment où les médicaments lui sont administrés.

Examinons d'abord l'influence, que peut avoir l'organisation

spéciale d'un organisme donné sur l'action des médicaments et voyons en premier lieu jusqu'à quel point les *facteurs étiologiques internes*, que nous connaissons par la pathologie, déterminent l'action du médicament et son intensité.

Vous vous rappelez par vos études de pathologie générale que les facteurs étiologiques internes pouvent être divisés en deux groupes. Dans le premier groupe on range les *différences internes individuelles*, telles que l'âge, le sexe, l'hérédité, la constitution, etc., qui différencient nettement les individus les uns des autres; dans le second, on comprend les *différences internes temporaires*, en vertu desquelles un individu d'âge, de sexe, etc., déterminés diffère de lui-même, à des époques qui ne sont pas trop éloignées les unes des autres, par suite de la mise en fonction à ces moments de certains organes, qui à d'autres se trouvent à l'état de repos.

Le facteur étiologique le plus important du premier groupe est certainement *l'âge*. A priori on peut s'attendre déjà à lui voir exercer une influence considérable sur la nature et l'intensité de l'action médicamenteuse, surtout s'il s'agit de la première période de l'existence, du début du développement. Rappelez vous, entre autres, comme chez l'enfant nouveau-né ou dans les premières années de la vie les appareils d'inhibition fonctionnent faiblement et parfois d'une manière presque nulle, comme on observe chez eux une excitabilité réflexe extrêmement prononcée et une assimilation très active, comme aussi les appareils glandulaires sont bien plus développés que la musculature. Opposez à ce tableau celui de l'homme adulte, avec ses appareils d'inhibition complets et fonctionnant puissamment, son excitabilité réflexe diminuée, ses échanges organiques évoluant avec une constance remarquable, et ses appareils locomoteurs puissants dont le développement l'emporte de beaucoup sur celui des glandes, et vous aurez le droit de supposer à priori que deux organismes aussi différents réagiront d'une manière différente quand le même médicament leur sera administré. Et cependant la différence ne semble pas aussi considérable qu'on pourrait le supposer au premier abord. Il est vrai que chez des individus très jeunes, chez de petits enfants, l'emploi de médicaments qui agissent sur les fonctions du système nerveux central ou sur l'excitabilité réflexe présente du danger. Il est vrai encore que si l'on administre à de jeunes enfants l'opium et les narcotiques, on ne saurait, d'une façon générale, être trop prudent, surtout aussi à cause de l'action convulsivante des alcaloïdes de l'opium, qui n'est relativement que peu à craindre chez l'adulte. Mais si l'on s'en rapporte au Dr. DURST, les effets fâcheux, que l'on craint tant, ne se montrent pas du tout, si

l'opium a été prescrit à des doses minimes, correspondant parfaitement avec l'âge de l'enfant. En effet, si vous faites abstraction de la période de la vie allant depuis la naissance jusqu'à l'âge de deux ans accomplis, vous ne pourrez plus parler d'une influence particulière qu'exercerait l'âge lui-même, et le fait qu'il faut des doses différentes suivant l'âge pour déterminer le même effet thérapeutique ou toxique ne peut plus servir comme preuve de l'existence de cette influence. Car il ne faut pas oublier que le *poids du corps* subit des *variations correspondant à l'âge*; il augmente rapidement dans les premières années de la vie, puis l'augmentation s'effectue plus lentement et entre 20 et 60 ans, dans les cas normaux, il reste à peu près constant. Or si l'on veut comparer la sensibilité de l'organisme à différents âges vis-à-vis d'un médicament, on ne peut évidemment jamais perdre de vue le poids du corps.

L'expérience nous montre *qu'au-dessus de deux ans les doses à administrer pour les divers médicaments* aux divers âges de la vie *sont proportionnelles à la différence des poids* correspondants. Prenons pour exemple le tableau dressé au siècle précédent par JUNCKER et popularisé surtout par GAUBIUS, tableau qui donne les doses nécessaires aux différents âges de la vie pour produire une action déterminée, soit thérapeutique, soit toxique; mettons en regard un second tableau où nous calculons les doses d'après le poids du corps qui correspond à ces âges différents: nous constatons que ces deux tableaux sont presque identiques. Dans le tableau de JUNCKER-GAUBIUS l'unité correspond à la quantité du médicament nécessaire, de 20 à 60 ans, pour produire l'effet thérapeutique désiré; pour tout âge inférieur à celui-là, ces auteurs ont indiqué la fraction de cette dose nécessaire, d'après leur expérience, pour déterminer le même effet. Le tableau placé en regard a été dressé d'après le même principe, mais en tenant uniquement compte du poids du corps pour le calcul des doses.

Tableau de JUNCKER-GAUBIUS.		Tableau dressé d'après le poids du corps.	
Age (en années).	Dose.	Poids du corps.	Dose.
0 (nouveau-né).		3 kilogr.	$\frac{3}{62} = \frac{1}{20}$.
1	$\frac{1}{15}$ à $\frac{1}{12}$	9 „	$\frac{9}{62} = \pm \frac{1}{7}$.
2	$\frac{1}{8}$	11 „	$\frac{11}{62} = \pm \frac{1}{6}$.
3	$\frac{1}{6}$	12 „	$\frac{12}{62} = \pm \frac{1}{5}$.
4	$\frac{1}{4}$	14 „	$\frac{14}{62} = \pm \frac{1}{4}$.
4—7	$\frac{1}{3}$	20 „	$\frac{20}{62} = \pm \frac{1}{3}$.
7—14	$\frac{1}{2}$	31 „	$\frac{31}{62} = \frac{1}{2}$.
14—20	$\frac{2}{3}$	40 „	$\frac{40}{62} = \pm \frac{2}{3}$.
20—60	1	62 „	$\frac{62}{62} = 1$.

La différence entre les doses, dès l'âge de 3 ou 4 ans, est donc exactement proportionnelle au poids du corps, et comme dans la pratique c'est surtout en dessous de l'âge de 12 ans qu'il faut tenir compte de ces différences, YOUNG a imaginé une formule facile à retenir et qui donne d'emblée la fraction de la dose, habituellement employée chez l'adulte, qui peut ou doit être administrée, dans un cas déterminé à un enfant âgé de 1 à 12 ans. Cette formule est la suivante: $\frac{n}{n+12}$, dans laquelle n représente l'âge de l'enfant pour lequel on veut déterminer la dose. Cette formule donne pour la première année: $\frac{1}{1+12} = \frac{1}{13}$; pour la seconde: $\frac{2}{2+12} = \frac{2}{14} = \frac{1}{7}$.

Dans l'exposé qui précède, les *deux premières années de la vie* ont été négligées. C'est que pour elles l'influence du poids du corps ne suffit pas à rendre compte des faits que l'expérience médicale a constatés. Celle-ci nous apprend que les doses administrées à cet âge doivent être rabaissées beaucoup plus que ne semble l'exiger un simple calcul arithmétique, se basant sur le poids du corps. Mais constatons tout de suite la grande divergence des opinions qui règnent à ce sujet. Tandis que, par exemple, selon un tableau dressé par HARNACK, l'âge ne dépassant pas trois mois n'admettrait que $^1/_{48}$ de l'unité de la dose, Mr. WHELPLEY, dans un calcul récent, permet jusqu'à $^1/_{15}$. La méthode, dont le Dr. DURST est l'auteur et qu'il préconise avec une grande conviction, a pour base un tout autre point de départ. Cet auteur admet que la dose qui convient à chaque année de la vie au-dessous de 20 ans, pour déterminer une action médicamenteuse désirée, se trouve exprimée par une fraction de l'unité dont le denominateur est invariablement 20, tandis que le numérateur en est l'âge de l'individu. Ainsi pour l'âge de 3, de 7, de 9 ans, il faudrait une dose égale à $^3/_{20}$, $^7/_{20}$, $^9/_{20}$ de celle qu'on donne à l'âge de l'adulte. La période de la vie au-dessous d'un an est divisée par lui en 10 parties égales, et en partant toujours du même principe, il admet que pour un enfant d'un mois ou cinq semaines il ne faut plus que $^1/_{200}$ de la dose nécessaire à l'adulte. Pour un enfant de 2 mois (dix semaines) 6 mois (25 semaines), il faut $^1/_{200}$, $^6/_{200}$ etc. Le calcul est des plus simples, et le Dr. DURST déclare pertinemment qu'en suivant son système d'une manière rigoureuse, l'on n'aura qu'à s'en louer. Mais il garde un silence prudent à propos de l'explication de ces faits dont il doit la connaissance à une longue expérience personelle.

Il est donc hors de doute qu'indépendamment du poids du corps, on observe des différences lors de l'administration des médicaments aux différents âges de la vie, différences déterminées par la complexion

spéciale de l'organisme propre à ces âges; seulement ces différences n'ont pas encore été suffisamment étudiées. Il n'y a, à notre connaissance, qu'une série de *recherches expérimentales* instituées dans cette direction, dont le Prof. Falck a le grand mérite d'avoir enrichi la science. Le résultat de ces expériences, bien qu'étant apparemment en contradiction avec des faits universellement admis, démontre clairement que la dose à administrer est influencée, indépendamment du poids du corps, par l'âge lui-même. Falck institua une longue série de recherches avec la *strychnine*, d'abord chez des lapins, puis chez des cobayes et des souris, tant nouveau-nés qu'adultes, en un mot chez des *animaux d'un âge progressivement croissant.* Il se proposa en premier lieu comme but de déterminer la dose mortelle de ce médicament aux différents âges de la vie. A son grand étonnement, il observa le fait remarquable que, contrairement aux opinions reçues, la dose mortelle était beaucoup plus élevée pour l'animal jeune ou nouveau-né que pour l'animal adulte. La quantité de strychnine nécessaire pour amener la mort par injection sous-cutanée allait en diminuant à partir de la naissance, quoique d'une façon irrégulière. Ainsi, pour un lapin de cinq jours cette quantité était dix fois plus grande que pour un lapin adulte. L'explication de ce fait en apparence paradoxal n'est pas difficile à fournir. La strychnine détermine des convulsions, qui ont pour effet de charger le sang d'acide carbonique, de manière que, chez les mammifères, l'intoxication par la strychnine détermine la mort par asphyxie. Or, tandis qu'un lapin adulte, après l'injection d'une dose déterminée de strychnine, succombe à l'asphyxie, il en est tout autrement des *jeunes animaux*, chez lesquels il est presque impossible de provoquer l'asphyxie. Ils sont *jusqu'à un certain point réfractaires à l'asphyxie* et *supportent des doses de strychnine extrêmement élevées* sans éprouver d'accidents mortels. Si chez les animaux adultes on empêche l'asphyxie en établissant en temps opportun la respiration artificielle, l'on observe qu'eux aussi supportent des doses énormes. Ainsi se manifeste donc de la façon la plus nette, par une disposition physiologique spéciale propre aux animaux nouveau-nés ou très jeunes, une influence sur le mode de l'action de cette substance toxique et sur l'intensité de cette action. Cette disposition physiologique spéciale des animaux nouveau-nés n'est pas un vain mot, auquel ne s'attache aucune conception; mais il trouve son expression concrète dans l'excitabilité du centre respiratoire par le sang chargé d'acide carbonique.

D'autre part, les expériences de Falck ont démontré que la *dose* nécessaire pour provoquer les *convulsions caractéristiques* che l'animal *nouveau-né* ou âgé de quelques jours est beaucoup i rieure à celle qu'il faut chez l'animal *adulte*; cette conclusi

entièrement conforme à ce que nous avons dit plus haut au sujet de l'excitabilité réflexe chez de jeunes individus. Même si l'on tient exactement compte du poids du corps et que par conséquent l'on calcule la dose par kilogramme d'animal, — ce qui est la seule méthode fidèle quand il s'agit d'expériences comparatives — la dose nécessaire pour déterminer les convulsions chez les animaux jeunes est toujours plus faible. En outre de ces différences purement quantitatives, on peut même jusqu'à un certain point observer une différence qualitative dans l'action de la strychnine entre l'animal nouveau-né et ceux âgés de quelques jours. De *jeunes animaux*, âgés de moins de 50 à 60 jours, *présentaient* avant et après les convulsions caractéristiques des *frémissements ou des tremblements qui faisaient totalement défaut chez l'animal adulte;* ils sont la preuve évidente de cette excitabilité réflexe extraordinaire, s'apaisant difficilement une fois qu'elle a été excitée, qui caractérise les individus très jeunes.

C'est problablement pour la plus grande part cette sensibilité extrême qui rend compte des doses minimes, recommandées par le Dr. Durst et d'autres auteurs pour les nourrissons et les enfants au-dessous de deux ans.

A un *âge avancé*, après 60 ans, les auteurs recommandent des doses qui, elles non plus, ne sont pas proportionnelles à la diminution de poids subie par le corps. Le poids moyen du corps après 60 ans est de 58 à 59 kilogrammes. En ayant seulement égard à ce poids, on devrait donc prescrire 94°/₀ de la dose habituelle administrée à un adulte. Mais on conseille, et non sans raison, quand il s'agit de médicaments héroïques, de ne prescrire que les $^3/_4$ ou les $^2/_3$ de la dose donnée à l'adulte. Selon le tableau, publié récemment par Whelpley, l'âge de 50—60 ans ne tolérerait que $^5/_6$ de la dose de l'adulte, tandis que $^3/_4$ suffiraient pour l'âge de 60—70, $^2/_3$ pour l'âge de 80—90, et $^1/_2$ pour celui des centenaires. C'est qu'en effet la physiologie comparée des divers âges de la vie nous apprend que dans le terme ultime de l'existence, l'organisme a subi une série de modifications, que démontrent le pouls plus fréquent, la sclérose évidente des artères, les phénomènes d'involution dont divers organes (poumons, reins, appareils musculaires, etc.) sont le siège; or, on conçoit que ces modifications puissent influencer l'intensité de l'action médicamenteuse. D'ailleurs on ne pourra pas appliquer les mêmes principes à tous les médicaments. Il en existe un certain nombre (les purgatifs, par exemple,) qui doivent être administrés à dose plus forte que chez l'adulte pour en obtenir l'effet voulu. Ajoutons cependant que les recherches expérimentales et les observations systématiques à ce sujet font t

Parmi les facteurs étiologiques internes qui, à la suite de l'âge, caractérisent l'individualité, il faut citer le *sexe*. Il est évident à priori que le sexe exercera une influence considérable sur l'intensité de l'action médicamenteuse. Nous ne faisons point allusion ici à la différence de poids corporel que l'on constate en général entre les deux sexes. Cette différence est représentée chez la femme adulte vis-à-vis de l'homme adulte par 54: 62, de sorte qu'il ne faudrait administrer à la femme que 87°/₀ de la dose prescrite chez l'homme adulte, pour obtenir un effet thérapeutique déterminé. Mais nous voulons parler d'autres différences, indépendantes du poids du corps: de l'activité moindre des appareils d'inhibition, de l'instabilité et irritabilité du système nerveux et de quelques autres propriétés fonctionnelles du sexe féminin. Nous manquons encore de données certaines sur ce sujet. Nous pouvons, il est vrai, admettre à priori qu'en vertu de la plus grande excitabilité réflexe, qui caractérise la femme, il faudra prescrire chez elle avec plus de prudence que chez l'homme tous les médicaments qui exercent leur action sur le système nerveux central. Je n'oserais pourtant pas prétendre que, dans la pratique, on doive accorder une grande attention à ce fait, ou qu'en négligeant ces différences on ait à craindre de causer aux malades un préjudice important. Faut-il y voir un effet de la routine, qui s'est introduite peu à peu dans la prescription des médicaments, ou bien cela résulte-t-il simplement de ce que les doses administrées sont en général trop faibles pour qu'elles puissent donner lieu à des accidents un peu sérieux? Je ne saurais le dire, mais, quoi qu'il en soit, j'incline à croire que nous pourrions peut-être nous attendre à des effets thérapeutiques encore meilleurs si, dans la prescription des doses, nous perdions moins de vue le sexe de nos malades.

Autrefois les praticiens, dans la prescription des médicaments, prêtaient une grande attention à d'autres différences individuelles, notamment à la *constitution* et au *tempérament*. Ces différences résultent en partie du rapport différent qui existe entre le poids et la longueur du corps et du développement plus ou moins complet de tous les appareils d'inhibition et de compensation, en partie de la réaction plus ou moins prononcée des fonctions psychiques sur le physique. Dans la suite on s'est moins préoccupé de ces divergences, sans toutefois perdre de vue que certaines constitutions affaiblies, que les individus chez lesquels existe une disproportion entre le poids et la longueur du corps, supportent souvent assez mal ou même pas du tout certains médicaments ou certaines doses d'un médicament déterminé. Malheureusement on se meut ici de nouveau encore trop sur le terrain des généralités; on possède trop peu de faits physiologiques, d'obser-

vations cliniques et de données expérimentales pour pouvoir formuler des indications bien précises et rationnelles, applicables à des médicaments et à des tempéraments déterminés, pour pouvoir formuler des „lois" définitives.

Abordons maintenant l'étude du second groupe de facteurs étiologiques internes, celui qui comprend les *différences temporaires*, que présente un individu déterminé dans un espace de temps relativement assez court, par suite de la prédominance de certaines fonctions.

L'action médicamenteuse est surtout influencée par les *fonctions de l'appareil digestif*. L'état de *digestion* ou de *jeûne* a une grande influence sur l'intensité d'action d'un médicament administré à une dose déterminée. Si un médicament est administré pendant ou immédiatement après le repas, la quantité résorbée pendant l'unité de temps sera évidemment moindre que dans le cas où la même quantité est introduite dans un estomac vide, pendant la période de jeûne. Qui ignore l'action toute différente d'une tasse de café fort suivant qu'elle est prise à jeun ou immédiatement après un repas copieux, fait qui s'explique facilement par la différence de la vitesse de résorption dans les deux cas? Il serait certainement intéressant d'examiner si cette différence entre l'état de réplétion et l'état de vacuité s'observe uniquement dans les cas où les médicaments sont introduits dans l'estomac, ou bien si elle est constante, quelle que soit la voie d'administration (injection sous-cutanée, inhalation). Il est hors de doute qu'un cigare fort, dont les principes toxiques se volatilisent avec la fumée et pénètrent par inhalation dans le sang, a une action beaucoup plus intense quand l'estomac est à jeun qu'après un repas. L'inhalation des vapeurs de chloroforme, l'injection de morphine ou de cocaïne, sont pratiquées de préférence quand l'estomac est à jeun, et cette pratique n'a pas uniquement pour but d'épargner au malade, autant que possible, les vomissements que ces substances pourraient provoquer; le motif est aussi qu'en agissant de cette manière, nous voyons le médicament produire une action plus rapide et plus manifeste. Des expériences précises n'ont été instituées pour élucider ce point important que très récemment par Adducco. Cet auteur a experimenté sur des chiens à jeun, auxquels il a administré de la cocaïne, de la strychnine ou du phénol, soit par la voie stomacale, soit par injection sous-cutanée. Il a pu constater que l'action d'une même dose des médicaments susdits pour 1 kilogramme d'animal est beaucoup plus intensive, si l'animal est à jeun depuis plusieurs jours, que s'il est bien nourri. Adducco croit devoir attribuer cette différence à l'état plus labile, dans lequel se trouve le protoplasme de l'organisme à jeun. En prescrivant des médicaments pour l'usage

interne, il faut donc certainement tenir compte de l'état de réplétion de l'estomac, ainsi que de la nature des substances qui s'y trouvent renfermées au moment où le médicament est ingéré. C'est ainsi que nous prescrirons de prendre l'acide arsénieux de préférence une demi-heure à une heure après le repas, de manière à obtenir une résorption aussi lente que possible; de même quand nous faisons prendre à nos malades des préparations ferrugineuses, nous veillerons à ce que l'estomac ne renferme pas de substances qui soient de nature à entraver la résorption du médicament ingéré, etc.

La *menstruation*, la *grossesse* et la *lactation* sont des facteurs étiologiques internes, que nous ne pouvons jamais perdre de vue quand nous prescrivons des médicaments chez la femme. Bien des médecins croient qu'il est bon de s'abstenir de toute médication pendant la période menstruelle. Personnellement je recommande aussi la prudence et j'attire particulièrement votre attention sur l'excitabilité réflexe considérable qui s'observe peu de temps avant cette période et dans les premiers jours de celle-ci; c'est là un fait qu'il faut se rappeler lorsqu'on est obligé de prescrire des médicaments à l'époque des règles. La grossesse et la lactation méritent d'attirer l'attention à un autre point de vue. Pendant toute leur durée, les médicaments circulant dans le sang de la mère exercent leur action sur l'enfant qui se trouve encore dans l'utérus ou se nourrit au sein. Des substances inoffensives pour la mère peuvent être nuisibles pour le foetus ou l'enfant. D'autre part l'ingestion d'un médicament par la mère nous fournit dans bien des cas un moyen très simple d'administrer au nourrisson ce médicament sous une forme diluée, à la condition qu'il s'agisse d'une substance qui s'élimine facilement par le lait.

Enfin, les conditions temporaires dans lesquelles se trouve l'organisme sont modifiées d'une manière importante par le *travail.* Chez tout individu, la période de travail (soit musculaire, soit intellectuel,) détermine des modifications dans les échanges organiques, dans la fréquence des pulsations cardiaques, dans la respiration et surtout dans les fonctions du système nerveux central. Après un travail considérable, par suite de la fatigue qui en résulte, différentes parties du système nerveux central et les appareils qui en dépendent se trouvent dans un état de dépression plus ou moins marqué; par conséquent quand, dans ces conditions, on aura à administrer un médicament capable de déprimer l'activité du système nerveux central, on ne perdra pas de vue que la quantité du médicament nécessaire pour provoquer l'effet désiré sera de beaucoup inférieure à celle qu'il faudrait administrer si l'organisme s'éait trouvé au repos. Seulement, comme les médicaments en question ne sont guère prescrits que chez des malades,

qui ne sont exposés à fatiguer ni leur corps ni leur esprit, ce facteur étiologique n'a pas une très grande valeur pratique.

Il nous reste à parler de certaines variations individuelles dont la nature nous échappe ou que, au moins jusqu'ici, nous ne parvenons pas à rapporter à des différences tangibles bien précises dans l'organisation individuelle. De même que divers individus, ou le même individu à des époques assez rapprochées l'une de l'autre, manifestent vis-à-vis des agents extérieurs, tels que les agents infectieux, le chaud et le froid, etc., une sensibilité très variable, de même ils peuvent être influencés d'une manière très diverse par le même médicament. Les deux états diamétralement opposés, qu'on peut observer dans ces conditions et qui forment un contraste frappant, sont *l'idiosyncrasie* (de ἴδιος, propre et σύνκρασις, mélange; donc une sensibilité considérablement exagérée) et *l'immunité* (invulnérabilité).

L'idiosyncrasie vis-à-vis des médicaments, à laquelle nous nous arrêterons en premier lieu, se manifeste d'une manière variable. Nous disons qu'il y a idiosyncrasie dans les cas suivants:

a. Quand des *doses très faibles* d'une substance chimique *déterminent* déjà une *action aussi intense que celle produite normalement par des doses beaucoup plus élevées;* de sorte, que l'administration de 1 ou 2 milligrammes d'une substance provoque dans un organe déterminé un effet qui n'est obtenu en général qu'à la dose de 20 milligrammes.

b. Quand l'action recherchée par l'administration du médicament s'accompagne *d'autres phénomènes*, qui rentrent, il est vrai, dans le cadre de son *action physiologique*, mais qui en général n'apparaissent *qu'à la suite de doses supérieures à celle que l'on a administrée.* Dans l'action réciproque qu'exercent l'un sur l'autre le médicament et l'organisme, un certain nombre d'organes ou d'appareils se distinguent toujours par une plus grande affinité pour le médicament administré. Quand les médicaments en question sont administrés à petite dose, ce sont uniquement les organes ou les appareils possédant cette affinité spéciale qui se trouvent influencés; mais si on va en élevant la dose, le nombre des organes, dont l'activité fonctionnelle est modifiée, s'accroît au fur et à mesure. Dans le cas particulier de l'opium et de la morphine, ce sont les cellules ganglionnaires de l'écorce cérébrale, les appareils nerveux qui règlent la péristaltique intestinale et le centre respiratoire, qui présentent une sensibilité spéciale, et l'effet thérapeutique auquel nous visons se rapporte en général aux organes en question. Seulement si la quantité d'opium ou de morphine administrée est augmentée graduellement, d'autres parties du système nerveux se trouvent influencées, telles que le centre du vomissement, le centre réglant

la dilatation des pupilles, les cellules ganglionnaires de la moelle épinière, etc. Or, chez les individus très sensibles à ce médicament, sujets à l'idiosyncrasie, une dose qui normalement n'influence que les cellules ganglionnaires de l'écorce cérébrale, le centre respiratoire, etc., détermine en outre le vomissement, le rétrécissement pupillaire, et d'autres phénomènes encore.

c. Enfin quand, après l'administration d'un médicament, nous observons, ou bien *des effets* qui *ne rentrent pas dans le cadre de son action physiologique* et paraissent ne pouvoir lui être attribués, ou bien *des effets* qui sont entièrement *l'opposé de l'action physiologique recherchée.* Les *effets surajoutés* sont en général des *affections cutanées.* La connaissance de ces faits présente une importance très considérable pour le praticien. C'est ainsi qu'après l'usage de la quinine on voit survenir chez certains individus une éruption cutanée se reproduisant à chaque administration; elle peut se présenter chez des individus différents avec des caractères très variables et peut être parfois très intense. Quand cette éruption s'accompagne d'une élévation de la température et de maux de gorge, que toute la peau est couverte d'un érythème scarlatiniforme et que l'épiderme se desquame plus tard sous forme de larges plaques, il sera parfois bien difficile de distinguer un érythème pareil de la scarlatine. Bien souvent dans ma pratique je me suis trouvé en présence de cas de ce genre, où le médecin traitant ne se doutait même pas que le médicament qu'il avait administré devait être rendu responsable de l'affection dont la nature et l'origine lui paraissaient inexplicables. La quinine, l'arsenic, la morphine, le chloral, l'antipyrine et un grand nombre d'autres médicaments, la rhubarbe, le tannin, l'opium, etc., peuvent déterminer l'apparition de ces érythèmes médicamenteux, et nous font parfois accroire que nous nous trouvons en présence d'une maladie nouvelle, qui s'est surajoutée à la maladie primitive. Au point de vue théorique comme au point de vue pratique, les *effets contraires* que peuvent produire quelques médicaments chez certains individus, ne sont pas moins intéressants. Bien qu'ils soient beaucoup plus rares que les effets surajoutés, ils ne laissent pas de frapper tout autant l'esprit de l'observateur. Les médicaments qui produisent les effets contraires appartiennent également au groupe des antipyrétiques; ce sont: la quinine, l'antipyrine, le salicylate de soude, etc. L'idiosyncrasie consiste en ce qu'après l'administration de ces médicaments on observe non pas un *abaissement de la température*, comme à l'état normal, mais au contraire une *augmentation de la température*, accompagnée de symptômes fébriles manifestes, pouvant aller de pair avec l'éruption cutanée, mais se produisant aussi indépendamment de celle-ci.

Arrêtons-nous en premier lieu aux effets surajoutés, consistant, comme nous l'avons dit, en éruptions cutanées. Ils font l'impression d'être des effets entièrement nouveaux, se manifestant chez certains individus prédisposés, et ne s'observant pas à l'état normal; c'est comme si les différences de réaction dont nous nous occupons en ce moment dépendaient de différences individuelles qualitatives. Toutefois cette conclusion est invraisemblable. Du moins, dans le cas de la quinine, par exemple, l'exagération de l'élimination de ce médicament par la surface cutanée et l'augmentation de la sensibilité de la peau sont parfaitement à même d'expliquer la production de l'éruption. Ce qui démontre que c'est bien là la veritable cause, c'est que les ouvriers, qui travaillent dans les fabriques de quinine et dont par conséquent la peau est continuellement en contact intime avec ce produit chimique, sont fréquemment atteints d'érythèmes. En outre, ROSENTHAL a constaté qu'en plongeant une région cutanée déterminée, par exemple la peau du bras, dans une solution de quinine, et en rendant plus intime le contact de la peau avec cette solution, grâce à l'action de l'électricité (courant cataphorique), il en résulte un exanthème manifeste. On peut donc expliquer la production de l'érythème consécutif à l'ingestion de la quinine en invoquant l'élimination par la peau de quantités du médicament plus fortes que normalement et en admettant une sensibilité cutanée plus développée que d'habitude. Il suffit donc d'admettre des différences individuelles quantitatives, et l'on n'est nullement obligé d'attribuer cette idiosyncrasie, comme d'aucuns l'ont fait, à une réaction anormale des vaso-moteurs ou de l'excitabilité réflexe. Ce que nous venons de dire pour la quinine s'applique, selon toute probabilité, aux autres substances que nous avons désignées. En ce qui concerne l'apparition de pustules d'acné sur le visage, sur la peau de la poitrine, du cou et des bras, à la suite de l'administration interne de préparations iodées et bromées, éruption si souvent observée et souvent si gênante, nous savons avec certitude qu'elle est due à l'élimination de composés iodés et bromés par la peau. En effet, l'on constate assez facilement, par l'analyse chimique, leur présence dans le contenu des pustules. Les effets dits surajoutés ne sont donc des effets nouveaux qu'en apparence; ils ne sont probablement dus qu'à l'exagération anormale de certains processus qui s'accomplissent également à l'état normal, mais qui passent inaperçus parce qu'ils sont trop peu marqués. Quant aux *effets contraires*, ils dépendent eux aussi d'une exagération de la sensibilité individuelle des organes ou des appareils, qui se distinguent par une affinité spéciale vis-à-vis du médicament administré. Bien que ces organes ou appareils aient en général leur

activité déprimée par ce médicament, bien qu'en abaissant la dose ces organes n'en sont pas influencés du tout, il se peut que, grâce à une sensibilité individuelle, leur activité fonctionnelle soit augmentée par le médicament. C'est ainsi que ARONSOHN observa que chez les animaux l'injection d'une infusion de foin stérilisée ou d'un autre agent infectieux détermine parfois un abaissement de la température, alors qu'en règle générale c'est, au contraire, une élévation qui survient. Cela résulte simplement de ce que, dans le dernier cas, les centres régulateurs de la température se trouvaient dans un état de sensibilité exagérée et que, sous l'influence de l'infection, cette augmentation de la sensibilité a déterminé d'emblée une dépression de ces centres.

Toutes les manifestations d'idiosyncrasie peuvent donc être attribuées à une exagération de la sensibilité individuelle. Mais il n'est pas impossible que, dans certains cas, la cause de ces différences individuelles doive être recherchée dans une relation particulière entre la résorption et l'excrétion; de sorte qu'alors l'exagération de la sensibilité n'est qu'apparente et qu'en réalité, par suite de ces conditions anormales, une quantité plus grande du médicament agit sur les organes et appareils. Avant d'examiner ce point avec plus de détails, il importe de vous signaler que nous sommes en droit de distinguer dans l'idiosyncrasie une variété *congénitale* et une variété *acquise*.

L'idiosyncrasie congénitale se rencontre chez les animaux et chez l'homme et persiste, chez un individu donné, pendant toute la vie. Ainsi, certains animaux sont extrêmement sensibles vis-à-vis de quelques poisons, tandis que d'autres supportent des doses considérables de ces poisons sans en éprouver le moindre inconvénient. C'est par l'idiosyncrasie qu'on explique que la grenouille est bien plus sensible à l'action de la strychnine que les mammifères; que, parmi les mammifères, le cerf, le singe, les rongeurs, l'homme, sont extrêmement sensibles à la jusquiame, tandis que la vache, la chèvre, le mouton et le cheval, supportent bien ce poison. L'idiosyncrasie congénitale ne s'observe pas seulement pour des espèces animales différentes, mais aussi pour des individus différents appartenant à une même espèce, comme cela est surtout le cas chez l'homme. — Quant à *l'idiosyncrasie acquise*, elle se manifeste souvent d'une manière brusque à une certaine période de la vie; elle peut être temporaire et disparaître totalement, ou bien encore elle peut persister dans la suite.

Il n'est peut-être pas inutile de rappeler qu'on ne pourra jamais parler de phénomènes idiosyncrasiques, provoqués chez un individu donné par l'administration d'un médicament, si ce médicament ne représente pas une substance toujours identique à elle

même, aussi bien de nom que de fait. C'est ainsi que l'on peut, sans crainte de se tromper, attribuer un certain nombre de cas d'idiosyncrasie vis-à-vis de quelques simples, qui ont été publiés, à des différences dans la composition chimique de la plante employée. On conçoit en effet que celle-ci, croissant en différents endroits et récoltée à diverses époques de l'année, ne peut être considérée comme une substance toujours identique à elle-même. Même par les corps cristallisés et chimiquement purs, tels que les alcaloïdes par exemple, on est loin d'être toujours sûr, — comme le démontre le regrettable empoisonnement par l'aconitine dont le docteur MEIJER fut victime à Winschoten — qu'un médicament chimiquement pur soit absolûment identique, au point de vue de sa composition chimique et de son action physiologique, au médicament délivré sous le même nom par d'autres fabricants tout aussi honnêtes et aussi dignes de confiance. Il est évident que, dans aucun de ces cas, il ne peut être question d'idiosyncrasie. Si j'ai signalé cette source possible d'erreurs, c'est que je suis convaincu qu'on est trop facilement porté à admettre l'existence d'une idiosyncrasie, sans s'être assuré que le médicament administré au malade est absolument identique, par ses propriétés chimiques et physiologiques, à celui que nous avons voulu prescrire, et dont nous croyons connaître l'action d'une manière complète.

Revenons-en à présent à l'idiosyncrasie vraie et demandons-nous si *l'idiosyncrasie congénitale* ne peut être produite par des viarations spéciales survenant dans les phénomènes de résorption et d'excrétion. A priori, nous pouvons répondre négativement à cette question. Il s'agit dans l'espèce d'individus bien portants ou bien d'espèces animales déterminées possédant l'intégrité totale de toutes les fonctions. Il n'existe donc aucune raison pour admettre chez eux une modification du rapport entre la résorption et l'excrétion, bien que cette modification puisse déterminer la circulation dans le sang et le contact avec les organes d'une plus grande quantité du médicament que chez d'autres individus, après l'administration de la même dose. Cependant un raisonnement a priori ne suffit pas pour trancher la question, et il faudrait pour le faire une série de faits expérimentaux. Nous ne possédons à ce sujet que les expériences instituées par le Dr. ZWAARDEMAKER en vue de déterminer la *sensibilité des diverses espèces animales vis-à-vis du phénol* et celles de PEYRON, entreprises sous la direction de RICHET, avec *l'hydrogène sulfuré.* Les expériences faites en vue de déterminer la dose mortelle et toxique de H_2S ne permettent pas de résoudre aussi bien que celles instituées à l'aide du *phénol* la question des rapports spéciaux pouvant exister entre la résorp-

tion et l'excrétion. En effet, dans les premières, l'hydrogène sulfuré fut toujours inhalé et, en pénétrant directement dans le sang, n'avait pas besoin d'être résorbé; tandis que, dans les secondes, le phénol était administré aux animaux en lavages externes ou en injection sous-cutanée. De ces dernières expériences il résulte que la dose toxique du phénol varie considérablement pour des espèces animales différentes. Tandis que les lapins peuvent absorber ce médicament à de très fortes doses avant de présenter des convulsions, chez les chiens, les rats, les chats et les poissons, on détermine déjà des convulsions violentes et caractéristiques par l'administration de doses beaucoup moindres. Dans ses expériences, le Dr. ZWAARDEMAKER empêcha l'influence de l'excrétion de se manifester en extirpant les reins de l'animal avant de lui administrer le poison; d'autre part il élimina l'influence de la résorption en injectant directement le poison dans le sang. Même après avoir établi ces conditions, la différence de sensibilité individuelle persistait sans modification sensible. Il semble donc résulter de ces expériences que l'idiosyncrasie, présentée par un certain nombre d'animaux vis-à-vis du phénol, ne dépend nullement d'une augmentation de la résorption, ni d'une diminution de l'excrétion.

Cependant ces résultats négatifs ne permettent pas encore, sans preuves ultérieures, la conclusion que la sensibilité spéciale du système nerveux central des diverses espèces est la cause exclusive des différences observées. Les reins ne constituent probablement pas la seule voie par laquelle le phénol quitte l'organisme. Il est vraisemblable que les poumons, le canal intestinal et les glandes, contribuent à cette élimination, et, dans les expériences signalées, on n'a pas suffisamment tenu compte de la possibilité de l'élimination par ces voies. Or, ces voies d'élimination importent d'autant plus qu'elles diffèrent, non seulement chez les animaux différents, mais encore chez le même animal d'après la forme différente, sous laquelle le poison est appliqué, comme nous le verrons plus tard en traitant des sels d'argent. Abstraction faite de cette cause d'erreur, il faut encore se demander si les phénomènes de synthèse subis dans l'organisme par le phénol sont qualitativement et quantitativement les mêmes chez tous les animaux. En admettant que ces synthèses puissent varier, tant au point de vue de leur nature que de leur intensité, on peut rapporter peut-être la sensibilité plus ou moins grande à des différences quantitatives ou qualitatives de ces processus synthétiques; car on se rappelle que les produits résultant de la synthèse (acide phénolsulfurique, acide phénolglycuronique, etc.) sont moins toxiques que la substance primitive. Nous avons d'autant plus le droit de considérer ces différences comme une cause possible des idiosyncrasies congénitales,

que nous connaissons les différences subtiles de la désassimilation par lesquelles certains individus et certaines espèces animales se distinguent les uns des autres. Qu'on songe seulement, pour ne citer qu'un exemple, aux différentes matières odorantes d'origine animale; le chien sent son maître à des quantités infinitésimales d'une substance odorante produite par celui-ci et encore inconnue jusqu'ici. Si nous considérons d'une part les herbivores et d'autre part les carnivores, nous savons que la présence dans le sang des carnivores d'une plus grande quantité d'ammoniaque, résultant de leur alimentation plus azotée, rend parfaitement compte de la manière différente dont se comportent les animaux appartenant à ces deux classes quand on leur introduit dans l'estomac des quantités considérables d'acides dilués. Et si ces exemples ne suffisent pas encore, qu'on se rappelle l'acide cynurénique, qui ne se trouve que dans l'urine du chien; qu'on se rappelle la diversité des produits synthétiques qui se forment aux dépens du furfurol, de la phénacétine, etc. chez les diverses espèces animales: aux dépens de la phénacétine, par exemple, se forme chez les lapins du paraamidobenzol, chez les chiens de l'acide quinétonique et chez les oiseaux des produits synthétiques d'autre nature encore.

Ce n'est pas cependant que nous veuillions mettre en doute l'existence d'une réaction spécifique de certains organes ou appareils, notamment de certaines parties du système nerveux central, chez des espèces animales ou des individus déterminés. Nous sommes au contraire convaincu que c'est dans cette sensibilité individuelle toute spéciale qu'il faut rechercher, dans bien des cas, la cause de l'idiosyncrasie congénitale et les expériences intéressantes de Scofone sur la toxicité différente de la digitaline chez des espèces animales diverses, sur lesquelles nous aurons à revenir en nous occupant de l'immunité, ne font que confirmer cette conviction. Nous voulions simplement vous avertir d'être sur vos gardes en admettant cette sensibilité individuelle, dont il est parfois si difficile de se rendre un compte exact, et vous montrer que dans un organisme aussi compliqué que l'est l'organisme animal, le même résultat peut être atteint par des voies bien différentes.

A côté de l'idiosyncrasie congénitale, on rencontre *l'idiosyncrasie acquise*; celle-ci, après avoir persisté pendant un temps plus ou moins long, peut disparaître sans laisser de traces. En tenant compte des circonstances étiologiques sous l'influence desquelles elle prend naissance, nous pouvons distinguer 3 variétés d'idiosyncrasie acquise, correspondant à celles que nous établirons plus loin pour l'immunité:

1°. l'idiosyncrasie survenant à la suite de *circonstances spéciales*;

2°. celle résultant de *l'em*[illegible]*édicament*;

3°. enfin, celle qui s'observe quand il se trouve *simultanément* dans l'organisme *une substance agissant dans le même sens* que le médicament.

L'idiosyncrasie acquise, qui s'observe à la suite de *circonstances spéciales*, peut résulter en premier lieu de ce que la résorption des médicaments administrés est *plus rapide et plus complète*, tandis que l'excrétion est plus lente et plus incomplète qu'à l'état normal. Dans les deux cas la quantité du médicament venant en contact avec les organes ou appareils sensibles à ce médicament sera évidemment plus grande que la dose administrée ne pourrait le faire prévoir. Ainsi les sujets atteints d'hyperchlorhydrie seront beaucoup plus sensibles à des médicaments solubles dans l'acide chlorhydrique, et administrés par la voie stomacale, que des sujets dont le suc gastrique est normal. Les composés mercuriels, tels que le calomel, ne seront tolérés par eux qu'à des doses beaucoup moindres qu'à l'état normal, parce qu'en cas d'hyperchlorhydrie une bien plus forte quantité de calomel est transformée en sublimé et résorbée comme tel. Cette augmentation de la sécrétion d'acide chlorhydrique se produit également chez les personnes habituées à manger des mets très salés, par ex. les matelots; aussi observe-t-on encore chez eux une sensibilité spéciale vis-à-vis du calomel, parce qu'en vertu de la présence dans l'estomac d'une plus grande quantité d'acide chlorhydrique et de chlorure de sodium, la formation de composés de mercure solubles et facilement absorbables se trouve favorisée.

D'un autre côté, il est facile de se rendre compte comment, à la suite de maladies temporaires du rein par exemple, le *retard et l'insuffisance momentanés de l'excrétion* favorisent l'accumulation de médicaments dont la résorption s'effectue sans rencontrer d'entraves, et comment, par conséquent, peuvent s'établir des phénomènes d'idiosyncrasie temporaire pour un médicament dont l'élimination se fait surtout par les reins. Il en résulte que le praticien devra se montrer dans ces circonstances extrêmement prudent dans l'administration des médicaments énergiques, car même des doses faibles peuvent déterminer chez ces individus des phénomènes toxiques.

Les circonstances spéciales, auxquelles nous faisons ici allusion, peuvent résulter également de l'état anormal, dans lequel se trouvent, *par suite d'une affection morbide*, *certains organes ou appareils* se distinguant par une affinité élective pour le médicament administré, et présentant par conséquent une *sensibilité exagérée*. Il faut probablement expliquer de cette manière une série d'idiosyncrasies, contre lesquelles le médecin a à lutter quand il prescrit des purgatifs ou d'autres médicaments, et qui se manifestent par de-

nausées, des vomissements ou d'autres effets encore, bien que ces phénomènes ne s'observent pas en général après l'administration d'une petite dose de ces substances. L'état maladif de l'individu est cause que la muqueuse stomacale, le centre du vomissement, ainsi que d'autres organes ou appareils présentent une sensibilité exagérée, et c'est à elle que l'on doit attribuer les effets désagréables surajoutés. Le mécanisme de cette idiosyncrasie n'a guère été éclairé par des recherches expérimentales. Nous n'en fûmes que plus frappé par le fait suivant: des pigeons, chez lesquels on provoque un certain degré d'asphyxie en les maintenant dans un espace clos et qui doivent, d'après Claude Bernard, présenter une diminution de la résorption sous l'influence de cette asphyxie, sont au début beaucoup plus sensibles à l'action de l'apomorphine qu'à l'état normal. A ce moment, les symptômes d'empoisonnement, tels que le vomissement, le picotement, etc., surviennent beaucoup plus rapidement et sont beaucoup plus intenses chez l'animal en état d'asphyxie, même après une dose moindre, qu'à l'état normal. La cause en doit uniquement être attribuée à une excitabilité plus grande du centre du vomissement déterminée par l'asphyxie.

Cependant il est parfois totalement impossible de déterminer d'une manière précise les circonstances particulières d'où résulte une idiosyncrasie temporaire ou acquise. C'est ainsi que, pour ma part, je ne saurais rendre compte de la modification qui s'opère dans l'organisme pour déterminer chez beaucoup d'individus, et entre autres chez moi-même depuis quelques années, l'apparition d'une éruption d'urticaire après l'ingestion de fraises.

J'ai l'intention de vous entretenir plus tard de *l'idiosyncrasie due à l'emploi prolongé du même médicament*, quand je m'occuperai de l'immunité par habitude. On a donné avec raison à cette variété d'idiosyncrasie le nom *d'action cumulative.*

Enfin, il nous reste à parler de cette forme *d'idiosyncrasie* acquise qui résulte de la *présence* dans l'organisme d'une substance *agissant dans la même direction que le médicament* administré. Les organes et appareils sont déjà influencés par la première substance dans le sens même où agira le médicament que l'on désire administrer, et il va de soi qu'il suffira de doses beaucoup plus faibles de ce dernier, pour obtenir un effet thérapeutique ou toxique déterminé, qu'il n'en faudrait si ces organes ou appareils n'avaient antérieurement été influencés par aucun médicament. Ainsi, chez l'homme comme chez les animaux, il suffira d'une quantité beaucoup moindre de chloroforme que d'habitude pour déterminer l'anesthésie complète, quand on aura administré au préalable la morphine, surtout si celle-ci est donnée sous forme d'injection hypodermique. D'après certains auteurs, cette méthode d'administra-

tion du chloroforme pourrait même exposer à des dangers qui ne sont nullement à craindre en cas de chloroformisation non précédée d'une injection de morphine. L'idiosyncrasie qui s'observe dans ces cas est donc entièrement momentanée. A ce sujet, je me rappelle une dame de ma clientèle qui réclamait le soir une petite injection de morphine, parce que l'expérience lui avait appris que, dans ce cas, il lui suffisait de prendre une petite dose de chloral pour dormir d'un sommeil profond et parfaitement calme. En vertu du même phénomène, l'action de la pilocarpine se trouve favorisée par l'administration préalable de boissons chaudes, etc. Comme ces idiosyncrasies transitoires sont très souvent à l'avantage du malade, on ne considère pas en général cette augmentation artificielle de la sensibilité comme une véritable idiosyncrasie. Cependant c'est bien là sa vraie signification, et elle pourrait donner lieu à des suites désagréables pour le malade, si le médecin administrait, dans ces cas, par imprudence ou par imprévoyance, les doses ordinaires de certains médicaments.

DOUZIEME CONFÉRENCE.

Influence de l'état individuel et temporaire de l'organisme sur l'action des médicaments. (Immunité.)

Immunité congénitale. Ses causes. Immunité des lapins pour la belladone, des rongeurs pour la digitaline; des mammifères pour le curare, administré à l'intérieur.

Immunité acquise.

1. Immunité due à des circonstances particulières. Résorption ralentie; influence de l'asphyxie (expérience de CLAUDE BERNARD), ne dépendant pas uniquement d'un ralentissement de la résorption. Elimination plus rapide.

2. Immunité par accoutumance. Mithridatisme. Phénomènes caractérisant l'accoutumance aux poisons: *a.* disparition de certains effets par suite d'usage prolongé; *b.* persistance de certains autres; *c.* immunité ne se manifestant que pour certaines doses et pour certains organes; altérations fonctionnelles et anatomo-pathologiques des organes; *d.* impossibilité de se passer pour un certain temps du poison auquel on s'est habitué. Explication fournie par les processus intimes s'accomplissant dans le protoplasme. Amibes d'eau douce et d'eau salée. Différenciation des organes.

Action cumulative. Expériences avec la digitaline et l'helléboréine. Phénomènes observés: effet toxique ou mortel de la répétition de doses petites, inoffensives par elles-mêmes; action consécutive; accoutumance de certains organes aux poisons dont l'action s'accumule. Cause à rechercher non dans la nature du poison, mais dans l'organe; addition de l'excitation.

3. Immunité résultant de la présence dans l'organisme d'un poison à action opposée. Tolérance des individus alcooliques pour l'opium. Intoxication préventive dans le but d'obtenir l'immunité. Expériences de BRUNTON. Vaccins chimiques.

Messieurs. A l'idiosyncrasie on peut opposer *l'immunité;* à l'hypersensibilité relative, l'invulnérabilité relative pour les médicaments. De même que l'idiosyncrasie, l'immunité peut être *congénitale* ou *acquise.*

La première forme d'immunité — celle de l'immunité dite congénitale ou naturelle — se rencontre aussi bien chez les diverses espèces animales que chez des individus appartenant à la même espèce. BORDIER consacre quelques pages de sa „*Pathologie comparée*" à des faits de ce genre, et nous nous bornerons à en signaler ici

quelques-uns. Ainsi, les poules sont très peu sensibles aux alcaloïdes de l'opium; les herbivores supportent sans inconvénient des quantités considérables d'atropine et d'opium; le hérisson n'est pas influencé par la cantharidine, et la morsure du serpent est sans action sur lui, même quand le poison lui est inoculé sur le langue. Dans le tableau de la toxicité comparée de la digitaline sur quelques espèces animales, dressé d'après des méthodes irréprochables par le docteur SCOFONE, le rat, le crapaud, la couleuvre, se présentent comme des animaux qui sont presque insensibles à ce glucoside, pour lequel la perche, le pigeon, le chat, montrent une sensibilité extrême. Cette immunité congénitale vis-à-vis de certains médicaments peut s'observer même chez l'homme. Ainsi, certaines personnes sont entièrement insensibles à l'action de l'opium, tandis que d'autres, au contraire, présentent pour ce médicament une sensibilité extraordinaire. Je me rappelle à ce sujet un fait que j'eus l'occasion d'observer à la clinique du professeur SURINGAR. Il s'agissait d'un pharmacien, qui avait vainement tenté de s'empoisonner par l'absorption d'une dose de morphine très considérable ($1^1/_2$ gramme en une prise).

Pour *l'explication de cette immunité congénitale*, nous pouvons faire valoir des considérations identiques à celles qui ont été exposées à propos des idiosyncrasies congénitales. Ici encore on peut invoquer une *insensibilité spéciale de certains organes ou appareils*, des *relations particulières existant entre la résorption et l'excrétion*, relations qui ont pour effet de réduire, dans de très fortes proportions, la quantité du médicament qui circule dans le „milieu intérieur"; enfin des *processus de désassimilation* caractéristiques et *d'une nature toute spéciale*, grâce auxquels les poisons ingérés sont très rapidement transformés en produits synthétiques moins toxiques. DRAGENDORFF et SCOFONE sont les seul auteurs qui, à notre connaissance, aient institué des reeherches expérimentales sur ce sujet. Le premier s'est spécialement occupé de rechercher les causes de *l'immunité des lapins vis-à-vis de la belladone et de l'atropine*; le second a examiné expérimentalement les diverses alternatives, qui pourraient expliquer la diversité de la *sensibilité des animaux vis-à-vis de la digitaline.* A propos de l'immunité des lapins vis-à-vis de l'atropine, il faut remarquer que les processus de résorption et d'excrétion sont très actifs chez ces animaux et qu'ils s'accomplissent tous les deux à peu près avec la même intensité. On ne peut donc imputer l'immunité à la présence d'une trop petite quantité du poison dans le „milieu intérieur"; en effet, l'analyse chimique démontre que les muscles des lapins, qui ont pris de la belladone, renferment des quantités relativement considérables d'atropine, et que leur chair, ingérée par l'homme ou par le chien, donne lieu à des

effets toxiques des plus manifestes. Un cas intéressant d'intoxication par l'atropine a produit autrefois en Angleterre une grande sensation : toute une famille fut empoisonnée par l'ingestion de chair de lapins, qui s'étaient abondamment nourris pendant leur vie de feuilles de belladone. Nous ne connaissons pas de produits synthétiques spéciaux qui se formeraient dans le corps du lapin aux dépens de l'atropine. Elle s'élimine sans avoir subi des changements moléculaires, de sorte que nous sommes obligés de chercher l'explication de cette immunité dans une *tolérance spéciale que présenteraient certains organes ou appareils* du lapin. Nous savons aujourd'hui que les appareils inhibitifs du coeur sont paralysés par l'atropine et que chez les lapins, comme le démontre la fréquence excessive des battements cardiaques à l'état normal, il n'existe pas à proprement parler un tonus de ces appareils inhibitifs. Ceux-ci ne sont donc pas influencés par l'atropine, puisqu'ils sont trop peu sensibles ou, si vous préférez, puisqu'ils doivent déjà être considérés à l'état normal comme paralysés, comme dépourvus de tonus. Cette circonstance ne nous fournit cependant qu'une explication imparfaite, puisque nous ignorons jusqu'ici, de la manière la plus absolue, pourquoi les appareils glandulaires, la moelle épinière et le cerveau des lapins sont relativement si insensibles à l'atropine. Les recherches expérimentales, instituées par Scofone, dans le but d'éclaircir la sensibilité différente des animaux vis-à-vis de la digitaline n'ont pas abouti à des résultats décisifs. Tour-à-tour il s'est convaincu que ni la classe zoologique, à laquelle les animaux appartenaient, ni une accoutumance naturelle par suite de la présence dans leur milieu intérieur d'un venin, agissant dans le même sens que la digitaline, ni la destruction de la digitaline dans leur organisme, ni sa rétention par lefoie, ni enfin des propriétés antitoxiques du sang, ne pouvaient être considérées comme les causes déterminantes de cette sensibilité différente. C'est donc de nouveau dans l'insensibilité spéciale des organes du rat, de la couleuvre etc., qu'il faut chercher l'explication du phénomène, mais il saute aux yeux que cette explication est nulle, tant que nous ne pouvons pas désigner ces organes avec certitude. Dans d'autres cas, au contraire, la cause de l'immunité nous est beaucoup mieux connue. L'action toxique de l'oxyde de carbone, par exemple, étant due à la combinaison qu'il forme avec l'hémoglobine, l'on conçoit aisément que les insectes, ainsi que d'autres animaux, dont le sang ne renferme pas d'hémoglobine, résistent à l'action toxique de l'oxyde de carbone.

Les *relations existant entre la résorption et l'excrétion* peuvent aussi, dans certains cas, être la cause d'une immunité congénitale. En général les *mammifères tolèrent bien le curare quand il est administré*

à l'intérieur, tandis que les *oiseaux ne le supportent pas*. C'est que, chez les premiers, l'excrétion se fait dans les mêmes proportions que l'absorption, et la quantité de curare qui circule dans le milieu intérieur est trop faible pour déterminer des empoisonnements; chez les oiseaux, au contraire, la résorption s'accomplit d'une façon beaucoup plus active que l'excrétion et dès lors la quantité de curare arrivant dans le „milieu intérieur" est suffisante pour provoquer les phénomènes d'intoxication qui caractérisent ce poison.

On peut conclure de ce fait qu'ici aussi on ne saurait assez se prémunir contre les conclusions et les généralisations trop hâtives, et je ne puis négliger de vous rappeler que chaque cas d'immunité, observé chez une espèce animale déterminée ou chez certains individus appartenant à une même espèce, doit être étudié et analysé en particulier.

Et ce que je voudrais souligner en outre, c'est que dans tous les exemples cités d'immunité naturelle il ne s'agit jamais d'une insensibilité absolue de l'individu vis-à-vis d'un poison, mais d'une insensibilité relative, de sorte que la différence entre les individus divers n'est qu'une différence quantitative, et qu'il suffit d'élever les doses, pour faire disparaître le phénomène de l'immunité congénitale.

L'immunité acquise temporaire, sur laquelle nous désirons en ce moment attirer votre attention, peut naître:

1°. par suite de *certaines circonstances particulières;*

2°. par *habitude;*

3°. par suite *d'un autre poison* circulant déjà dans l'organisme et *dont les effets sont contraires* à ceux du médicament administré.

La connaissance des détails se rapportant à l'immunité acquise est en général plus importante pour le praticien que celle des faits concernant l'immunité congénitale.

1°. *L'immunité*, qui dépend de certaines *circonstances spéciales*, est souvent en rapport avec une *résorption entravée* ou diminuée et coïncide bien rarement avec une *rapidité plus grande de l'excrétion.* C'est certainement en partie à la première de ces causes qu'il faut attribuer la tolérance que manifestent certains *individus affaiblis* pour des doses d'un médicament qui présenteraient certainement du danger pour des individus vigoureux et normaux. Ainsi, dans la période d'asphyxie du choléra, on peut sans inconvénient injecter au malade de fortes doses de *strychnine* sous la peau, ou bien lui administrer des doses énormes d'alcool. Ce n'est qu'à la période de réaction, lorsque la circulation et avec elle la résorption reviennent à l'état normal, que se manifeste l'action des poisons antérieurement introduits dans l'organisme. Les chevaux auxquels on a lié le pylore, tolèrent la présence de fortes quantités de

strychnine dans leur estomac, sans présenter des accidents de ce chef; mais, du moment que la ligature est défaite et que par conséquent la résorption peut reprendre son cours normal, les symptômes de l'intoxication se déclarent.

CLAUDE BERNARD, pour rendre compte de *l'immunité due au ralentissement de la résorption*, invoque l'expérience suivante: on administre à deux pigeons la même dose de strychnine (par poids d'animal) en injection sous la peau; l'un d'eux a été maintenu pendant 2 à $2^1/_2$ heures sous une cloche fermée; l'autre est absolument normal. Chez le pigeon soumis à l'asphyxie, l'action de la strychnine se manifeste beaucoup plus tard et avec beaucoup moins d'intensité que chez l'animal normal. La justesse des résultats obtenus par le grand physiologiste français ne peut être mise en doute; mais il n'en est pas de même de l'interprétation qu'il leur donne. En effet, si le ralentissement de la résorption qu'on observe chez l'animal sous l'influence de l'asphyxie était la cause unique ou principale de l'immunité temporaire relative qu'on observe dans ces circonstances, celle-ci devrait se manifester chez l'animal placé dans ces conditions pour tous les effets du poison en question, et pour tous les autres poisons. Or, nous savons déjà que l'animal en état d'asphyxie présente pour l'apomorphine (p. 151), au lieu de cette immunité, une sensibilité exagérée et, dans une série de recherches laborieuses, mon assistant, le Dr. ZEEHUIZEN, vient de prouver que ce ne sont que quelques effets du poison qui disparaissent par l'asphyxie, tandis que d'autres persistent. La conclusion suivante à tirer de ces faits s'impose: *l'insensibilité relative du pigeon asphyxié à l'action de la strychnine* ne doit pas être attribuée à un ralentissement de la résorption, mais encore à une diminution de l'excitabilité, à une *insensibilité relative* des cellules ganglionnaires dont le trouble fonctionnel est déterminé par l'action de la strychnine. Cette insensibilité à son tour résulte de l'abaissement de la température, de la richesse du sang en acide carbonique etc. De plus, je ne suis pas éloigné de croire que l'immunité relative des cholériques (au stade d'asphyxie) vis-à-vis de la strychnine et de l'alcool est également due, pour une certaine part, à une sensibilité moindre de leur système nerveux central (cerveau et moelle épinière) qui résulte de l'abaissement de la température et de l'altération de leur sang. Il ne serait pas difficile de citer un plus grand nombre d'exemples, puisés dans la pratique, pour démontrer que la diminution de la sensibilité de certains organes ou appareils, accompagnant certains états morbides, est très souvent la cause de l'immunité relative présentée par les malades vis-à-vis de certains médicaments.

Par contre, il me serait difficile de vous donner beaucoup d'exemples démontrant d'une manière évidente qu'une élimination

plus abondante, *plus rapide*, peut déterminer l'immunité temporaire, acquise. Car le fait, par exemple, qu'au cours d'abondantes diarrhées, de fortes doses de certains médicaments sont facilement supportées ne résulte pas uniquement de la rapidité de l'élimination, mais encore du défaut ou au moins de la diminution de la résorption. Dans ces conditions, le médicament n'arrive qu'en quantités infinitésimales dans le „milieu intérieur" ou même n'y pénètre pas du tout. Certainement, il est hors de doute qu'en augmentant la diurèse, soit par l'administration de diurétiques, soit par l'injection dans le sang d'une solution physiologique de chlorure de sodium, on peut débarrasser le „milieu intérieur" de substances qui y sont accumulées, et qu'ainsi on peut faire disparaître les symptômes d'empoisonnement déterminés par leur présence (Sanquirico, p. 133); mais ces tentatives thérapeutiques instituées pour amener le rétablissement sont évidemment tout autre chose que la non-apparition de symptômes d'empoisonnement à la suite d'une excrétion plus rapide survenant spontanément.

2°. *Immunite par accoutumance.* En vertu de *la loi de l'accoutumance*, l'organisme humain réussit admirablement à s'accommoder aux conditions internes et externes dans lesquelles il se trouve. C'est une loi physiologique, exposée magistralement et éloquemment par Donders dans son „Harmonie de la vie animale", une loi qui doit toujours vous être présente à l'esprit: que tout individu vivant, soumis à des conditions extérieures modifiées, peut se conformer entièrement au changement de milieu, pourvu que le passage du premier milieu dans le second s'effectue lentement et progessivement. C'est en vertu de cette propriété que l'organisme parvient à s'habituer aux poisons et aux médicaments et devient ainsi, grâce à l'accoutumance, insensible ou tout au moins peu sensible à ces poisons, c'est-à-dire qu'il acquiert l'immunité. Déjà les anciens historiens nous apprennent que Mithridate s'habitua à prendre successivement toute une série de poisons, jusqu'à ce qu'enfin il fut devenu insensible à leur action (Cornelius Nepos). C'est de là que vient le terme de *mithridatisme*, sous lequel nos collègues français et anglais désignent parfois l'immunité pour les poisons acquise par l'accoutumance.

Voyons quels signes caractérisent cette immunité par accoutumance progressive de l'organisme au médicament, grâce à laquelle des doses, qui dans les conditions ordinaires mettraient la vie en danger, peuvent être ingérées sans qu'il en résulte d'inconvénients. L'incompatibilité apparente des phénomènes observés, la disparition totale de certains effets à côté de la persistance de certains autres, l'état morbide créé par l'emploi prolongé de certains médicaments à côté du fait que ces derniers eux-mêmes sont

devenus un élément pour ainsi dire indispensable de l'organisme, m'imposent le devoir de traiter chacun en particulier les phénomènes principaux qui constituent l'immunité par accomodation :

a. Le premier fait qui nous frappe, c'est la ***non-apparition, quand on prolonge l'emploi de certains médicaments, de certains effets*** qui au début étaient précisément les plus marqués et constituaient les altérations les plus importantes. Les personnes habituées à fumer n'éprouvent plus le tremblement et le tressaillement, les maux de tête et les vertiges, l'état syncopal, les nausées, en un mot les divers symptômes de cet état de dépression collapsiforme, que la plupart d'entre elles ont présenté quand elles ont fait usage de tabac pour la première fois. De même, après l'emploi prolongé de l'alcool, de l'opium, de la morphine, on voit disparaître les troubles importants de même ordre, qui au début provoquent pour ainsi dire un état morbide aigu. C'est précisément grâce à la disparition de ces troubles que l'on peut s'habituer au médicament et qu'en prolongeant l'emploi, tout en n'augmentant pas trop rapidement les doses, on arrive finalement à pouvoir absorber des doses du médicament dix ou vingt fois plus grandes que la dose primitive, sans qu'on observe aucun des symptômes tumultueux du début. Une ***véritable immunité*** a donc été créée. Les organes qui primitivement présentaient une sensibilité si marquée, et dont les troubles considérables semblaient, comme une cloche d'alarme, avertir l'organisme du danger dû à la présence d'une substance toxique, ont été pour ainsi dire endormis et rendus insensibles à l'action du poison.

b. Mais les autres effets du médicament n'ont pas disparu en même temps que ces troubles désagréables. Bien au contraire, l'action thérapeutique utile, ***l'action principale, se reproduit à chaque administration et ne fait jamais absolument défaut,*** quelque prolongé qu'ait été l'emploi du médicament. Le fumeur témoigne pendant des années que la pipe lui facilite la défécation, ce qui démontre que, en dépit de l'usage prolongé du tabac, l'excitation de la péristaltique intestinale par la nicotine n'en continue pas moins à se produire; chaque fois que l'alcoolique invétéré absorbe sa boisson favorite, il ressent cet engourdissement particulier qui lui fait oublier ses chagrins; le fumeur d'opium continue à subir l'influence passionnante de son exorbitante fantaisie; le morphinomane ne cesse pas de ressentir cette sensation de bien-être et de disposition au travail, qui lui avait paru si agréable au début et qui l'a rendu esclave de ce médicament. Les expériences de Rossbach et von Anrep, instituées *sur le chien* avec *l'atropine*, ont donné lieu à des résultats entièrement concordants. Ils observèrent

une série de phénomènes témoignant de l'existence de troubles profonds et qui consistaient en altérations fonctionnelles importantes du système nerveux central: tremblement, tressaillement, fatigue, état syncopal et vomissement. Ces divers phénomènes ne s'observèrent qu'au début de l'administration et disparurent entièrement quand l'emploi fut prolongé pendant un certain temps. Mais les autres effets de l'atropine, connus sous le nom *d'effets physiologiques*, c'est-à-dire la dilatation pupillaire, la diminution de la sécrétion salivaire, l'augmentation de fréquence des pulsations cardiaques, n'en continuèrent pas moins à se produire, quelque prolongé qu'eût été l'emploi de l'atropine, avec cette seule différence que la *durée et l'intensité de ces effets diminuaient* de plus en plus à mesure que l'expérience se prolongeait. Il en est de même pour l'alcoolique, le fumeur d'opium, le morphinomane, le cocaïnomane, qui voient diminuer progressivement la durée et l'intensité des effets de la substance à laquelle ils se sont habitués; aussi, pour obtenir de nouveau des effets comparables, quant à leur durée et à leur intensité, avec ceux du début, ils augmentent graduellement la dose ingérée, sans arriver pourtant au but désiré. Nous pouvons en conclure que par l'emploi prolongé d'un médicament on n'arrive jamais à obtenir la tolérance complète des organes ou appareils sur lesquels ce médicament exerce une action spécifique.

c. *L'immunité des organes*, si fortement influencés au début, obtenue pour accoutumance, n'est d'ailleurs que *relative*. Quand on ingère une dose de poison beaucoup plus considérable que celle à laquelle l'organisme est habitué, les symptômes d'empoisonnement apparaissent dans toute leur intensité; tous les organes sans distinction, qui étaient influencés au début, deviennent le siège de troubles fonctionnels profonds mettant la vie en danger. Cette observation s'applique aussi bien aux poisons, dont les doses ingérées sont toujours faibles (acide arsénieux), qu'à ceux dont les doses doivent être progressivement augmentées pour obtenir le même effet thérapeutique (alcaloïdes), et concerne aussi bien les poisons organiques qu'inorganiques. Plus d'une fois des arsénicophages ont succombé après avoir ingéré en une fois une dose d'arsenic plus considérable que celle à laquelle ils étaient habitués. Tous les fumeurs, après avoir fumé rapidement l'un à la suite de l'autre plus de cigares et surtout des cigares plus forts que d'habitude, accusent de nouveau des symptômes d'intoxication nettement marqués. Ce que nous venons de dire pour l'arsenic et la nicotine est vrai pour tous les autres médicaments et poisons. *L'immunité créée par l'accoutumance n'existe donc que pour certaines quantités* du médicament, de même qu'il n'y a que *certains organ*

qui jouissent de cette immunité. Mais même ces organes, qui au début ont donné lieu à des altérations graves de l'état général, et qui, par suite de l'emploi prolongé du médicament, semblent être devenus insensibles, ne continuent pas à présenter cette insensibilité. En effet, dans tous les cas où un médicament ou un poison sont administrés d'une manière prolongée, il survient tôt ou tard un moment où l'organisme est manifestement malade: l'appétit diminue, la digestion se ralentit, la désassimilation est moins active, le nombre des globules rouges ainsi que la quantité d'hémoglobine diminuent; le sujet accuse une dépression et un malaise généraux, aussi longtemps qu'il n'a pas pris le poison. En même temps que se développent ces troubles fonctionnels, on voit souvent s'établir définitivement des altérations des tissus dans un certain nombre de glandes ou dans le système nerveux et les appareils qui en dépendent. Ainsi, dans les cas d'alcoolisme chronique, en même temps que les troubles digestifs et le ralentissement général des échanges organiques, on voit apparaître toute une série de *troubles fonctionnels* du système nerveux: le tremblement et le frémissement, les paralysies, les paresthésies et les anesthésies, les troubles dans le domaine psychique: une série de symptômes dont un certain nombre peut disparaître subitement sous l'influence de nouvelles doses *d'alcool*. A l'autopsie pratiquée dans ces cas l'on trouve souvent non seulement des *altérations anatomo-pathologiques* importantes dans le *coeur*, le *foie* et les *reins*, mais aussi dans le *système nerveux central et périphérique*. Les mêmes phénomènes se constatent chez les morphinomanes, „mutatis mutandis". Ici encore les altérations de la digestion et de la désassimilation vont de pair avec des troubles importants dans le domaine psychique, consistant en un changement total du caractère, et avec des altérations de la motilité et de la sensibilité. Bien que dans ce cas particulier, en vertu de la nature même du poison, les altérations anatomo-pathologiques ne soient pas aussi évidentes ou fassent même entièrement défaut, néanmoins ces organes, qui au début de l'usage du médicament présentaient des manifestations morbides aiguës, et qui plus tard, quand l'administration a été continuée pendant un certain temps, paraissaient insensibles, ces mêmes organes, dis-je, finissent par présenter les symptômes d'un état morbide chronique sous l'influence de l'administration continue du médicament.

d. Un fait extrêmement remarquable c'est qu'en dépit de cet état morbide chronique provoqué par le poison ou le médicament, ces derniers constituent temporairement un mal nécessaire, un élément actuellement indispensable et en apparence essentiel de l'organisme modifié sous leu[r influence. S]i on soustrait

brusquement l'organisme à cette influence, si la substance ingérée régulièrement à dose plus ou moins forte est tout d'un coup supprimée à l'individu qui s'y était habitué, on voit apparaître toute une série de symptômes menaçants auxquels on a donné à bon droit le nom de *symptômes d'abstinence*. C'est qu'en effet, par leurs caractères et par leur signification pour la prolongation de l'existence, ils ressemblent le plus aux symptômes que l'on observe chez les personnes que l'on prive brusquement de nourriture. L'habitude est devenue dans ces cas, à toute évidence, une seconde nature; le malade semble ne plus pouvoir vivre sans faire usage du poison auquel il s'est habitué. Ne supprimez donc jamais aux individus gravement malades, aux pneumoniques par exemple, qui ont des antécédents alcooliques, leur boisson favorite; soyez extrêmement prudents quand il s'agira de déshabituer un morphinomane, un cocaïnomane, un arsénicophage ou un fumeur d'opium de ce qui est devenu pour lui un besoin, sinon vous vous exposez à provoquer un état morbide encore bien plus grave que celui qu'il s'agit de combattre.

Nous avons terminé l'esquisse des phénomènes principaux qui caractérisent l'immunité par accoutumance. Pouvons-nous maintenant nous faire une idée des processus intimes qui sont la cause première de ces phénomènes; pouvons-nous, en d'autres termes, fournir de ces faits une explication satisfaisante?

Il est tout d'abord un fait acquis, c'est que cette immunité, à raison de *l'état morbide chronique* qui l'accompagne, diffère essentiellement de l'immunité acquise par les sujets atteints antérieurement d'une maladie infectieuse vis-à-vis de cette même maladie; cette variété spéciale d'immunité, que nous avons appris à connaître par la pathologie générale, se caractérise par une „valetudo completa".

En second lieu, nous n'avons aucun motif pour invoquer, dans le but d'expliquer l'immunité par accoutumance, des anomalies ou des *modifications survenues dans la résorption et dans l'élimination* des médicaments. En supposant que la rapidité de l'élimination augmente de jour en jour, ou bien que la résorption aille toujours en diminuant à mesure que se prolonge l'emploi du médicament administré, soit toujours à la même dose, soit à dose progressivement croissante, il semble a priori pouvoir en résulter que la quantité du médicament qui reste dans le „milieu intérieur" sera toujours de plus en plus faible, et qu'ainsi l'effet deviendra de moins en moins marqué à mesure que les doses se répètent. Mais les faits démontrent qu'il faut certainement exclure la diminution croissante de la résorption. En effet, il est absolument indifférent, au point de vue de l'accoutumance, que le médicament soit intro-

duit dans l'estomac, injecté sous la peau ou porté directement dans le sang. Quant à supposer qu'il existe une augmentation des fonctions éliminatrices, en vertu de laquelle les appareils d'excrétion mieux exercés débarrasseraient le sang pendant l'unité de temps de quantités de poison plus grandes qu'au début, c'est une hypothèse qu'aucun fait ne justifie.

Rossbach a expliqué l'immunité par accoutumance en admettant qu'à mesure que l'usage du poison se prolonge, son *action s'exerce sur un nombre d'organes de plus en plus grand.* De cette manière, à chaque nouvelle dose ingérée, chaque organe recevrait pour son compte une plus faible quantité du poison. Cette hypothèse me paraît en contradiction avec l'extension des phénomènes d'empoisonnement à un *grand nombre* d'organes précisément au début de l'usage du poison. De plus, quand on prolonge l'usage de doses progressivement croissantes, le nombre des organes qui présentent des lésions chroniques s'élève évidemment. Enfin on ne peut guère admettre une altération si profonde dans la composition chimique de certains organes sous l'influence du poison, au point que celui-ci n'aurait plus de prise sur eux; car il suffit de dépasser notablement la dose habituelle pour que ces organes se montrent de nouveau sensibles au poison.

Nous pouvons changer les points de vue tant que nous voulons, les faits nous ramènent toujours à la conception qu'en présence de l'immunité par *accoutumance*, nous nous trouvons vis-à-vis de processus présentant une relation étroite avec la vie intime du protoplasme. Nous n'avons qu'à jeter les yeux sur les organismes les plus simples, les cellules les moins compliquées, pour observer des phénomènes analogues. Ainsi, l'amibe d'eau douce succombe instantanément quand on la sort de ce milieu pour la transporter dans une solution assez concentrée de chlorure de sodium. D'autre part on peut l'habituer progressivement à séjourner dans des solutions de sel marin de plus en plus concentrées, de manière à la transformer finalement en une amibe d'eau salée. Si maintenant on replace celle-ci brusquement dans l'eau douce, c'est-à-dire dans son milieu primitif, on la voit succomber aussi rapidement que l'amibe d'eau douce placée dans l'eau salée; ce n'est qu'en diminuant progressivement la teneur de l'eau en chlorure de sodium, qu'on parvient finalement à la maintenir en vie dans l'eau douce. Même pendant qu'elle est amibe d'eau salée, elle ne présente qu'une immunité relative vis-à-vis des solutions de sel marin. Quand, par exemple, elle est habituée à une solution physiologique de chlorure de sodium (0,6—0,8 $^{0}/_{0}$) et qu'on la transporte brusquement dans une solution à 3 ou 4 $^{0}/_{0}$, elle n'en succombe pas moins aux effets toxiques du sel. Comm[illegible] ans lequel

se trouve l'alcoolique, le morphinomane, l'arsénicophage, ressemble à plus d'un point de vue à celui de cet élément si simple. L'individu habitué au poison peut supporter toujours des doses de plus en plus fortes; mais, du moment que la dose à laquelle il est habitué se trouve tout d'un coup notablement dépassée, il présente des phénomènes d'intoxication qui menacent sa vie en dépit de toute accoutumance.

Cependant, chez les organismes supérieurs, par suite de la différenciation subie par les divers organes, ceux-ci réagissent différemment vis-à-vis du médicament ou du poison avec lequel ils viennent en contact. Un certain nombre d'entre eux, qui au début présentent une grande sensibilité, s'habituent rapidement au nouveau „milieu intérieur". Sous l'influence des modifications continues de ce milieu, cette sensibilité s'émousse peu à peu, des troubles surviennent dans leur nutrition intime, une certaine quantité du poison devient pour eux temporairement un élément constituant indispensable; mais il n'en résulte en aucune façon qu'ils ne puissent encore faire preuve d'une sensibilité extrême vis-à-vis d'une dose plus forte de ce poison. Les organes et les appareils en question se comportent absolument comme l'amibe dont nous parlions il n'y a qu'un instant. Mais une autre série d'organes et d'appareils ne s'habituent jamais au poison d'une manière complète; sous l'influence continue du poison leur réaction devient, il est vrai, d'une intensité et d'une durée toujours moindres, mais elle n'en persiste pas moins. L'accoutumance de ces organes rappelle le mieux l'état d'un faisceau musculaire fatigué, répondant encore aux excitations électriques ou autres, mais s'épuisant rapidement et exigeant alors une excitation d'une intensité colossale pour présenter de nouveau une forte contraction.

Nous sommes donc tenté de croire que la cause de l'immunité par accoutumance doit surtout être cherchée dans les processus de la vie intime des éléments constituant les divers organes et appareils qui présentent cette accoutumance. Cependant ici encore il faut se garder de trop généraliser et ne pas perdre de vue que chaque poison, dans ses rapports avec les différents organes et appareils, est un poison „sui generis".

Un phénomène, en apparence entièrement opposé à celui de *l'accoutumance*, est celui de *l'action cumulative.* Au lieu des effets de moins en moins prononcés, en continuant l'usage du même poison ou médicament, l'on se trouve sans s'y attendre, tout d'un coup en présence d'un effet opposé: d'un *effet très violent, nonobstant l'administration en petites quantités de la substance médicamenteuse.* C'est là un fait d'une importance capitale pour le praticien. Il arrive qu'après avoir administré à diverses reprises de petites doses de certains

médicaments, on voit tout d'un coup des effets aussi violents que ceux qu'on aurait obtenus par l'administration unique d'une dose très considérable: brusquement se manifeste une idiosyncrasie de l'organisme. Il nous semble préférable d'étudier cette forme d'idiosyncrasie (p. 151) à la suite de l'immunité par accoutumance.

On a considéré cet effet particulier, auquel on a donné le nom *d'action cumulative*, comme étant une propriété spéciale de certains médicaments, tels que la digitale, la strychnine, etc. On est même allé jusqu'à diviser les médicaments en deux groupes, selon qu'ils donnent lieu à une action cumulative ou à l'accoutumance, le premier comprenant les médicaments auxquels l'organisme peut s'habituer; le second ceux qui par suite d'un usage prolongé peuvent donner lieu à des phénomènes cumulatifs.

Une distinction aussi nette entre les divers médicaments paraît déjà invraisemblable a priori et n'existe pas en réalité. Et d'abord il est hors de doute que des poisons auxquels on peut parfaitement s'habituer peuvent déterminer une action cumulative. Après avoir absorbé d'une manière continue pendant plusieurs années de faibles doses de nicotine, le fumeur est souvent brusquement atteint de palpitations violentes, d'une diminution considérable de l'acuité visuelle, d'une dépression du système nerveux central, d'étourdissements, de vertiges, de troubles psychiques, etc., symptômes qu'il n'attribue pas d'abord, on le conçoit aisément, à l'usage prolongé du poison. D'autre part des médicaments dont l'action cumulative est très nette déterminent certains effets qui finissent par disparaître après un usage prolongé, ce qui démontre bien que vis-à-vis de ces substances elles-mêmes l'accoutumance ne fait pas défaut. Ce n'est donc *pas dans la nature du médicament lui-même qu'il faut chercher la raison de ces effets en apparence opposés*, puisqu'après l'administration d'une même substance on peut observer l'accoutumance aussi bien que l'action cumulative.

Comme l'action cumulative avait surtout été observée chez l'homme malade et comme ce phénomène n'avait pas été étudié expérimentalement chez les animaux sains, nous avons engagé, il y a quelque temps, le Dr. VAN DER HEIDE à rechercher quel serait, chez le chien et le lapin, l'effet de petites doses de digitaline et d'helléboréine continuées pendant longtemps. Il a parfaitement réussi à démontrer que l'action cumulative de ces deux médicaments s'observe également chez ces animaux à l'état de santé. En premier lieu *de très petites doses* d'helléboréine ou de digitaline, qui par elles-mêmes ne sont pas mortelles, *finissent par amener une issue fatale quand leur usage se prolonge.* Un résultat identique s'observe quand, après avoir administré un certain nombre de doses très faibles, on donne à l'animal une dose plus forte mais inférieure à la dose mortelle. L'action

cumulative s'accuse encore par *les effets consécutifs très intenses et très prolongés.* Ainsi chez un petit chien, auquel on n'avait plus administré d'helléboréine depuis six semaines, le pouls extrêmement fréquent et irrégulier démontrait que l'animal se trouvait encore toujours sous l'influence de ce poison. En outre *l'action sur le coeur se manifeste avec le plus d'intensité quand plusieurs doses égales entre elles* sont administrées à des intervalles plus ou moins grands et parfois même alors que pendant 5 ou 6 jours on a donné à l'animal des doses plus faibles. Enfin l'action cumulative se trahit encore par la production d'effets toxiques indéniables quand on répète l'emploi de doses tellement petites qu'elles sont même presque entièrement inactives à la suite d'une seule administrtation. Par exemple, quand on donne à plusiers reprises, à un animal pesant de 10 à 20 kilogrammes, une dose journalière de 5 milligrammes de digitaline, dose qui, non répétée, n'est suivie d'aucun effet, on voit l'animal présenter au bout de 5 à 7 jours des symptômes d'intoxication aussi violents que si on lui avait administré une dose unique de 5 ou 7 fois 5 milligrammes, exactement comme si les doses journalières s'étaient ajoutées l'une à l'autre.

A côté de ces *phénomènes d'action cumulative* qu'on observe par l'usage prolongé de la digitaline et de l'hellébóréine, on observe aussi chez le chien et le lapin des *phénomènes évidents d'accoutumance*, voire même presque d'immunité. Toute une série de manifestations morbides très accusées disparaissent totalement et avec une rapidité relative, lorsque l'on continue à administrer la même dose. Ainsi, la première fois qu'une certaine dose d'hellébóréine est administrée, elle détermine du tremblement, des contractions et des convulsions, un état syncopal, du vomissement, de la sécrétion salivaire; l'animal semble triste, il reste couché pendant toute la journée, ne sachant presque pas se mouvoir et présentant même des symptômes de parésie ou de paralysie; du 2me au 4me jour l'administration du poison est déjà beaucoup mieux tolérée et en général dès le 5me jour elle ne donne plus lieu à aucune manifestation de ce genre. Mais toutes ces manifestations morbides reparaissent, quand on augmente brusquement la dose à laquelle l'animal était habitué, ou bien quand se déclarent les phénomènes dus à une action cumulative.

La manière dont l'organisme se comporte vis-à-vis de la digitaline et de l'hellébóréine est donc peu différente à cet égard de celle dont il se comporte vis-à-vis de l'alcool ou de la morphine. Les nombreux appareils et centres nerveux, qui au début étaient le plus fortement influencés, peuvent jusqu'à un certain point s'habituer entièrement au poison. La seule différence c'est que la digitaline et

l'helléboréine peuvent provoquer des phénomènes toxiques sans qu'on ait dépassé la dose du poison à laquelle l'organisme était habitué, tandis que, dans l'alcoolisme et le morphinisme chroniques, ces phénomènes toxiques n'apparaissent que quand la dose a été considérablement augmentée. Cependant l'expérience semble démontrer (des recherches précises sur ce point font défaut) que la nicotine peut donner également lieu à une action cumulative, sans que la dose habituelle ait été dépassée.

Même les organes les plus sensibles à l'action de la digitaline et de l'helléboréine, les appareils d'inhibition du coeur, présentent, sous l'influence de l'administration prolongée de ces poisons, des phénomènes qui plaident en faveur d'une accoutumance. Quand, par exemple, on a obtenu une action prononcée sur le coeur grâce à l'administration d'une certaine dose, et que cette même dose est continuée les jours suivants, on voit à plusieurs reprises l'intensité de l'action diminuer pendant l'espace de plusieurs jours, puis s'accentuer de nouveau brusquement d'une manière très apparente. Donc, pour ces poisons également, un seul et même organe peut présenter des manifestations en apparence diamétralement opposées, les unes dépendant d'une accoutumance par habitude, les autres d'une action cumulative.

On a voulu *expliquer l'action cumulative* simplement par la *faible solubilité* des substances administrées. Elles ne seraient résorbées que par petites quantités à la fois, resteraient pendant un certain temps à l'endroit où elles ont été appliquées, sans développer leurs effets; ainsi se produirait ce que Gübler appelle une *accumulation des doses*. Par suite de l'une ou l'autre circonstance, les quantités ainsi accumulées seraient brusquement dissoutes et passeraient dans le sang. Cette opinion, encore toujours soutenue par un certain nombre d'auteurs, n'est pas en accord avec les faits. La digitaline, substance difficilement soluble dans l'eau, produit la même action cumulative que l'helléboréine, dont la solution aqueuse se fait avec la plus grande facilité; de plus l'action cumulative de ces substances n'est pas plus considérable quand elles sont administrées par la bouche que quand on les injecte sous la peau ou dans les veines. On ne peut pas davantage invoquer une accumulation des doses par suite d'une diminution de l'élimination et du séjour trop prolongé du médicament dans le sang. Aucun fait ne démontre que l'apparition des effets cumulatifs dépende d'une diminution de l'excrétion, résultant de modifications survenues dans les propriétés physiques ou chimiques de la digitaline ou de l'helléboréine. Le Dr. van der Heide examina les urines des animaux auxquels furent administrées la digitaline et l'helléboréine, dans le but de déterminer si l'élimination de ces

substances était activée ou diminuée pendant la période où l'action cumulative se manifeste, mais toutes ses tentatives échouèrent. Jamais, ni par l'épreuve physiologique sur le coeur de grenouille, ni par les réactions chimiques, il ne parvint à déterminer avec certitude la présence de la digitaline ou de l'helléboréine dans les urines, bien que celles-ci fussent examinées aussi bien pendant la période d'accumulation qu'en dehors de celle-ci.

Nous pouvons donc dire que *l'action cumulative* est bien réellement une accumulation d'action, comme s'exprime Gübler, *dépendant* en première ligne, sans aucun doute, de *l'organisation particulière des organes*, dont la fonction est modifiée sous l'influence du médicament. Le plus souvent ces organes sont des appareils nerveux, tant centraux que périphériques, mais ce sont toujours des appareils centraux qui se caractérisent par la propriété physiologique de *l'addition des excitations separées*. Les substances, qui déterminent dans ces appareils les effets accumulatifs, agissent sur eux à l'instar d'excitants, et le résultat de l'addition de ces excitations chimiques se manifeste soit par une réaction brusque d'une violence extrême, soit par un épuisement instantané. Quand, à la suite de l'administration répétée de petites doses de digitaline ou d'helléboréine, les pulsations cardiaques deviennent tout d'un coup arythmiques et que le pouls devient petit, faible, et extrêmement fréquent, c'est que l'addition des excitations séparées a déterminé un épuisement momentané du centre du pneumogastrique et des centres inhibitifs dans le coeur lui-même. Quand, après l'usage prolongé de la nicotine, apparaît l'arythmie cardiaque — fait que l'on peut constater également chez la grenouille —, c'est qu'ici encore l'addition des excitations séparées a déterminé l'épuisement brusque des centres situés dans le coeur même. Enfin, quand après l'usage de petites doses de strychnine ou de plomb, le tétanos ou la colique saturnine se déclarent brusquement, c'est qu'en vertu de l'addition des excitations, la résistance opposée par les organes est vaincue, et qu'ainsi se manifeste subitement une réaction excessivement violente.

Si l'on voulait analyser encore avec plus de détails cette addition de l'excitation chimique, on pourrait se représenter que la combinaison chimique entre l'appareil physiologique (ganglions) et le poison ne se forme que lentement et se dissocie de même. On pourrait certainement expliquer, grâce à cette hypothèse, la longue durée de l'action, l'apparition de symptômes violents à la suite de l'administration d'une quantité relativement faible du poison. Seulement cette explication, sur laquelle van der Heide a insisté dans sa thèse, suppose l'existence d'une combinaison chimique du médicament avec l'un ou l'autre principe constituant

de l'élément physiologique, et j'estime que cette hypothèse, comme nous le verrons plus loin, n'est pas encore suffisamment démontrée.

3. Enfin l'immunité peut avoir pour cause la *circulation dans l'organisme d'un autre poison, dont l'action est opposée à celle du médicament introduit.* C'est ainsi, Messieurs, qu'il vous arrivera plus d'une fois dans la pratique de rencontrer des personnes réfractaires à certains médicaments. Quand on recherche la cause de cette anomalie, on apprend souvent que la personne en question était habituée depuis longtemps à l'usage d'un autre médicament énergique, dont son organisme se trouve pour ainsi dire imprégné. Ainsi l'alcoolique présente une immunité indéniable, mais évidemment relative, vis-à-vis de l'opium et de ses alcaloïdes. Comme nous l'avons vu, l'alcool est devenu pour ainsi dire un principe constituant normal de son organisme. Il a exercé son action sur les mêmes appareils qu'influence l'opium, mais dans une direction plus ou moins opposée, de sorte qu'il les rend réfractaires jusqu'à un certain point à l'action de ce dernier. Peut-être bien l'immunité relative que nous observons dans ces cas dépend-elle en partie de processus plus complexes en rapport avec des troubles de nutrition des éléments parenchymateux, avec le ralentissement de la résorption ou bien encore avec d'autres modifications apportées aux échanges organiques. La facilité avec laquelle les alcooliques supportent de fortes doses d'opium n'est donc pas un exemple absolument concluant de la variété d'immunité qui nous occupe. Nous n'en trouvons pas non plus dans les expériences de SPINA. Celui-ci rendait des cobayes tuberculeux en les vaccinant et trouvait qu'ils pouvaient supporter des doses énormes de sublimé ou de strychnine, quand il leur injectait ces poisons dans des tubercules ramollis. Il s'agissait évidemment ici d'une résorption entravée, et non d'une action du poison tuberculeux opposée à celle du sublimé ou de la strychnine. Mais nous trouvons des preuves péremptoires de l'existence de cette forme d'immunité dans les expériences faites sur les animaux et dans les observations faites dans ces dernières années au cours de certaines maladies infectieuses. Il paraît démontré que nous sommes bien réellement en état de prévenir l'empoisonnement par une substance déterminée, grâce à l'introduction préalable dans l'organisme d'une autre substance à action opposée. Ce dernier produit — la substance antitoxique, comme on dit de nos jours — doit être considéré dans ce cas comme un *prés rvatif* ou comme un poison préventif. La méthode qui confère l'immunité à un organisme vis-à-vis d'un poison, en y introduisant un autre poison, peut s'appeler la méthode de l'intoxication préventive.

Le Dr. BRUNTON fut, à notre connaissance, l
cette étude pour les poisons bien décrits et

pendant un certain temps des sels de potassium à des cochons d'Inde. Les animaux ainsi traités se montraient moins sensibles aux sels de baryum que les animaux normaux, bien que ces derniers composés soient très toxiques pour le cobaye. Seulement les sels de baryum et de potassium exercent une action antagoniste sur les fibres musculaires striées; et l'intoxication préalable au moyen des sels de potassium a pour effet, dans cette expérience, de rendre les animaux beaucoup moins sensibles à l'action des sels de baryum.

Les expériences de ce genre se sont multipliées récemment. Pasteur, Gamaleia, Metschnikoff, et d'autres, nous ont appris à rendre des animaux (et l'homme) réfractaires à l'infection rabique etc., en leur injectant des vaccins chimiques. Ehrlich a montré, que des lapins et des souris peuvent être rendus réfractaires à l'action de l'abrine et de la ricine, en leur injectant le sang des animaux immunisés contre ces substances au moyen d'injections répétées de ces toxalbumines elles-mêmes. Behring, Roux, Tizzoni etc. nous ont enfin fait connaître des méthodes pour combattre l'infection diphthéritique, tétanique etc., en injectant aux animaux (ou à l'homme) du sérum sanguin, provenant d'animaux auxquels ils avaient conféré l'immunité pour ces infections en leur injectant le poison diphthéritique, tétânique, en d'autres termes les toxines de ces maladies infectieuses. Il se comprend dès lors que l'on s'est démandé si l'immunité naturelle on congénitale, dont jouissent certains animaux vis-à-vis de poisons déterminés, ne dependrait pas de la présence dans leur sang d'un principe antitoxique. Afin de mettre cette hypothèse à l'épreuve, l'on a essayé de rendre des animaux réfractaires à des poisons déterminés, en leur injectant le sang d'autres animaux, qui jouissent d'une immunité vis-à-vis de ces poisons. C'est ainsi que Scofone a injecté aux grenouilles, animaux sensibles à la digitaline, le sang du rat, qui est très réfractaire à ce poison. Le résultat a été pleinement négatif, non seulement chez les grenouilles, mais aussi chez les cobayes, auxquels on avait injecté du sérum de rat. Phisalix et Contejean ont été plus heureux. La salamandre terrestre est presque insensible au curare; or, ils réussirent à rendre la grenouille réfractaire au curare en lui inoculant le sang antitoxique de la salamandre en même temps que le curare ou vingt-quatre heures avant l'introduction du poison de flêches si bien connu. Il faut donc ici encore être sur ses gardes et ne pas se laisser entrainer par l'envie de généraliser. Le sujet de l'immunité est un sujet à étudier, dont nous ne connaissons jusqu'ici que les premières ébauches.

TREIZIÈME CONFÉRENCE.

Contrepoisons. Théorie de l'action des médicaments et poisons.

Antidotes et antagonistes. Antitoxiques chimiques et physiologiques. Différence à établir entre eux. Antagonisme simple et réciproque. Exemples d'antagonisme: pilocarpine, atropine, physostigmine. Existence d'un antagonisme réciproque vrai. Exemples: O et CO_2, digitaline d'une part, muscarine et quinine de l'autre. Phénomènes d'antagonisme dans l'action de l'invertase. Antagonisme apparent: nicotine et muscarine. Action combinée d'antagonistes réciproques vrais. Effets favorables de leur application simultanée.

Considérations relatives à la distinction essentielle à établir entre les médicaments excitants et paralysants. Conclusions.

Théorie de l'action médicamenteuse, de la réaction des éléments organiques sur diverses substances chimiques. Nature des processus chimiques moléculaires qui entrent ici en jeu; invraisemblance de la formation de nouvelles combinaisons entièrement fixes; analogie de ces processus avec les phénomènes catalytiques et auto-catalytiques, avec les processus chimiques inorganiques. Similitude d'une part entre les médicaments excitants et les ferments, d'autre part entre les médicaments paralysants et les produits de décomposition ou substances produites dans la fatigue. Arguments qui plaident en faveur de cette hypothèse. Discussion sur le point de savoir si les médicaments et les poisons déterminent une modification qualitative des processus chimiques moléculaires se passant dans les cellules.

L'action différente des médicaments qui provoquent des altérations moléculaires locales considérables, et de ceux qui activent ou dépriment simplement les fonctions, ne dépend pas nécessairement d'une différence dans la nature des processus.

Messieurs. En terminant, dans notre dernière séance, nous examinions jusqu'à quel point l'immunité vis-à-vis d'un médicament peut être obtenue grâce à une autre substance chimique circulant déjà dans le sang et agissant dans une direction plus ou moins opposée. Cette question présente des rapports très intimes avec celle des *contrepoisons;* ici nous recherchons s'il est possible de combattre efficacement des phénomènes d'empoisonnement par l'administration de certaines substances chimiques. C'est là un point de la plus haute importance, tant au point de vue théorique que pratique,

non seulement parce que dans votre pratique vous aurez certainement à combattre plus d'une fois les effets produits par un poison absorbé par accident ou administré dans un but criminel; mais surtout parce que les progrès récents de la science nous permettent d'espérer que tôt ou tard le succès viendra couronner les tentatives faites en vue de rendre inactives par des contrepoisons les toxines produites par les bactéries pathogènes.

Les diverses substances antitoxiques, dont nous disposons pour combattre efficacement un empoisonnement, n'appartiennent pas toutes au même groupe. Parmi les contrepoisons dont on s'occupe en pharmacothérapie et en toxicologie, on distingue: les *antidotes: substances qui empêchent l'éclosion des phénomènes d'empoisonnement* ou qui en arrêtent la marche, quel que soit d'ailleurs le mécanisme de leur action, et les *antagonistes: substances qui exercent leur action sur les mêmes organes ou les mêmes appareils que le poison administré, mais qui agissent dans une direction diamétralement opposée.*

Les *antidotes annihilent les effets des poisons parfois déjà dans les premières voies*, avant qu'ils n'aient pénétré dans le sang, ou qu'ils n'aient développé toute leur action à l'endroit de leur application. C'est ainsi que l'intoxication par les sels de métaux lourds est combattue par l'administration d'albumine d'oeuf liquide, qui forme avec les sels métalliques une combinaison insoluble et, grâce à cette transformation, protège les tissus contre leurs effets toxiques. De même l'empoisonnement par les alcalis caustiques sera combattu par l'administration des acides qui forment avec les alcalis des sels inoffensifs ou moins dangereux; et inversément dans l'intoxication par les acides concentrés les alcalis dilués sont des antidotes utiles. C'est toujours en vertu du même principe qu'on fait prendre au malade de fortes quantités d'acide tannique dans les empoisonnements par les alcaloïdes, et de la térébenthine ozonisée dans l'empoisonnement par le phosphore. Ces antidotes méritent de droit le nom d'antidotes chimiques. Grâce à l'affinité chimique, dont ils sont doués vis-à-vis de la substance toxique ou du poison, ils transforment ce dernier en une combinaison tantôt insoluble, tantôt moins soluble, mais en tout cas moins toxique. Il n'est pas toujours facile de distinguer les uns des autres les antidotes chimiques des antidotes physiologiques. Quand on constate qu'une substance antitoxique, mise en présence d'une substance toxique „in vitro" donne un mélange inoffensif, que l'organisme supporte sans aucun inconvénient, l'on est tenté d'admettre une affinité chimique énergique entre les deux substances et de considérer la substance antitoxique comme un antidote chimique. Cependant les expériences de Büchner, de Roux, et d'autres, nous ont appris que cette conclusion n'est pas toujours

justifiée. En effet la substance antitoxique de la diphthérie (du tétanos) agit aussi bien lorsqu'elle est introduite en même temps que lorsqu'elle est injectée plus tôt que la toxine, ce qui prouve, que les deux substances semblent pouvoir exister l'une à côté de l'autre, sans réaction chimique appréciable, et que l'antitoxine diphthéritique appartient à la série des antidotes physiologiques.

On appelle antidote physiologique toute substance antitoxique qu'on se propose bien réellement de faire pénétrer dans le „milieu intérieur", de manière à provoquer, grâce à son administration, des modifications fonctionnelles capables de *combattre les effets du poison primitif* ou, tout au moins, de les rendre moins dangereux. Ainsi, dans l'empoisonnement par la strychnine, les convulsions tétaniques, mettant la vie en danger, n'apparaissent pas quand on administre à temps du curare. Le curare interrompt la communication entre les nerfs émanant du système nerveux central et les muscles; l'excitation qui sollicite la production des convulsions persiste, mais, grâce au curare, les muscles sont soustraits à l'influence de la moelle épinière. Le curare, qui paralyse les terminaisons nerveuses motrices dans les muscles, et la strychnine, qui augmente l'excitabilité des cellules ganglionnaires de la moelle, sont donc des antidotes physiologiques, mais non des antagonistes. Quand on veut combattre l'empoisonnement strychnique par l'administration de médicaments antagonistes, on ne pourra employer dans ce but que le chloral, l'hydrate de butylchloral, le chloroforme et d'autres substances analogues, qui diminuent l'excitabilité réflexe de la moelle épinière et qui par conséquent exercent sur les organes excités par la strychnine une action diamétralement opposée.

Il faut en effet que cette dernière condition soit remplie pour qu'on puisse parler *d'antagonistes* et d'antagonisme. Et au moment d'aborder l'étude de *l'action antagoniste des médicaments*, je dois vous faire remarquer qu'on distingue un *antagonisme simple* et un *antagonisme réciproque*. Dans *l'antagonisme simple*, la substance A est capable d'annihiler les effets produits par la substance B, mais la substance B ne jouit pas de la même propriété vis-à-vis de A; dans *l'antagonisme réciproque*, B exerce sur A la même action antagoniste que A sur B.

On est convenu d'appeler action d'un médicament ou d'un poison la résultante de la réaction manifestée par un organe ou un élément physiologique venant en contact avec une substance chimique. Cette manière d'envisager les choses a parfois donné lieu à une conception inexacte, et notamment dans cette question de l'antagonisme des médicaments. Il n'est pas rare de rencontrer à ce sujet des expressions et des conceptions pouvant faire croire

qu'il s'agit de résoudre un simple problème de mécanique, et que les cellules sont en réalité des masses inertes et les médicaments des forces mécaniques actives qui, en cas d'antagonisme, poussent ces masses inertes dans des directions opposées. Je n'ai pas besoin de vous rappeler le rôle important que joue la structure moléculaire chimique de l'appareil vivant dans l'action médicamenteuse. Ce que nous désignons par *antagonisme des poisons et des médicaments* n'est donc guère autre chose que le *fait qui se présente quand le même organe vivant réagit, vis-à-vis de deux médicaments différents, dans des directions diamétralement opposées.*

Cette réaction diamétralement opposée du même organe peut-elle être produite par des médicaments différents? A priori, il n'existe aucune raison pour en douter et de plus il ne manque pas de preuves pour démontrer que l'antagonisme ainsi entendu existe bien réellement. Les *appareils glandulaires* se comportent vis-à-vis des médicaments à action contraire de manière à justifier le terme d'antagonisme. Sous l'influence de la pilocarpine, par exemple, ils se mettent à sécréter abondamment, tandis que leur sécrétion cesse sous l'influence de l'atropine, ce qui nous fait dire habituellement que la pilocarpine excite les appareils glandulaires et que l'atropine les paralyse. Si je parviens à démontrer que la réaction déterminée par chacune de ces substances doit être rapportée au même facteur physiologique, par exemple au nerf sécrétoire, je me trouve devant un cas *d'antagonisme vrai;* je pourrai en outre qualifier cet antagonisme de réciproque si l'organe excité par la pilocarpine est paralysé par l'atropine et que l'activité de l'organe paralysé par l'atropine peut être réveillée par la pilocarpine. L'expérience démontre que dans le cas cité l'antagonisme n'est pas réciproque; en effet, l'action de la pilocarpine peut bien être paralysée par l'atropine, mais celle de l'atropine persiste malgré l'administration de doses même considérables de pilocarpine.

Reste encore à se demander si, dans les deux cas, la réaction observée prend bien réellement son point de départ dans le nerf sécrétoire. Supposons, par exemple, que ce soit surtout le nerf sécrétoire des glandes qui est influencé par la pilocarpine, mais qu'au contraire ce soit aussi bien le nerf sécrétoire que l'élément glandulaire, la cellule glandulaire elle-même, qui réagissent à l'atropine. Rien de surprenant alors qu'une paralysie de la cellule glandulaire ne puisse pas disparaître sous l'influence d'une substance qui est sans action sur cette cellule. Ce seul exemple ne peut donc pas nous faire conclure qu'il n'existe pas de médicaments dont l'antagonisme soit réciproque. D'autre part certains auteurs contestent la valeur de faits qui semblent prouver à l'évidence l'existence

d'un antagonisme réciproque. Ainsi, sous l'influence de la physostigmine, la glande salivaire, paralysée par l'atropine, reprend sa fonction sécrétoire et la pupille dilatée à son maximum par l'atropine, se rétrécit; inversément la sécrétion salivaire, fortement augmentée par la physostigmine, cesse sous l'influence de l'atropine, en même temps que le rétrécissement pupillaire fait place à une dilatation. Voici comment les auteurs, auxquels nous faisons allusion, interprètent ces faits. Ils prétendent que l'atropine agit sur la glande par l'intermédiaire du nerf sécrétoire, et qu'elle détermine la dilatation pupillaire grâce à son action sur l'appareil ganglionnaire qui a sous sa dépendance les mouvements de la pupille: la physostigmine, au contraire, exercerait, d'après eux, son action sur la cellule glandulaire et sur la fibre musculaire lisse. De sorte que dans l'exemple cité ce ne serait point un même élément physiologique qui serait influencé par ces deux médicaments. Je ne puis cependant me rallier à cette manière de voir, car tous les faits semblent démontrer que l'action de l'atropine s'étend jusqu'à l'élément physiologique le plus périphérique, c'est-à-dire la fibre musculaire, la cellule glandulaire.

Je n'ai jamais bien compris pourquoi certains auteurs, tels que le professeur ROSSBACH par exemple, se donnent tant de peine pour nier l'existence de l'antagonisme réciproque; pourquoi d'autres, comme par exemple le Prof. MORAT, s'évertuent à expliquer les faits qui s'y rapportent par des hypothèses trop peu fondées, comme celle-ci: que chaque organe est pourvu d'un nerf excitant et d'un nerf inhibitoire, et que les médicaments paralysants ne sont que les stimulants du nerf inhibitoire. Tout le monde s'accorde à reconnaître que le sang chargé d'oxygène peut exciter l'activité des éléments physiologiques, et que le sang chargé d'acide carbonique peut au contraire paralyser ces mêmes éléments. Les belles expériences de BRUNTON et CASH ont démontré qu'une fibre musculaire striée isolée se contracte sous l'influence des solutions alcalines faibles; et que la contraction disparaît sous l'influence de l'acide lactique. L'oxygène et l'acide carbonique, les alcalis faibles et l'acide lactique sont des *exemples incontestables d'antagonisme réciproque vrai.* L'élément physiologique paralysé par l'acide carbonique ou par l'acide lactique retrouve son activité sous l'influence de l'oxygène ou des alcalis faibles, mais la perd de nouveau du moment qu'il arrive en contact avec une quantité trop forte d'acide carbonique ou d'acide lactique, etc. De même les pulsations d'un coeur de grenouille isolé diminuent considérablement en fréquence et en intensité sous l'influence de la *muscarine* ou des *sels de quinine;* or, j'ai pu constater qu'elles reprennent leur force et leur vitesse première en soumettant le coeur à l'action de la

digitaline; inversement, l'exagération de l'activité cardiaque déterminée par l'administration de la digitaline disparaît sous l'influence de la muscarine ou de la quinine, qui à la longue abolissent totalement l'activité cardiaque. Ajoutons-y que le coeur épuisé par la digitaline cesse ses pulsations à la période de la systole, tandis que c'est à la période de la diastole que le coeur cesse de battre après l'application de la muscarine ou de la quinine. On peut donc être sûr que certains organes et appareils vivants manifestent une réaction tout à fait opposée en présence de certaines substances chimiques. La forme la plus simple de cet antagonisme à été étudiée par le Dr. BAUM. Dans ses expériences, instituées sur la proposition et sous la direction du Prof. NASSE, il s'agissait de l'influence antagonistique de diverses substances chimiques sur une substance non organisée: l'invertase, l'enzyme bien connu. Le pouvoir invertissant de l'invertase peut être déterminé très exactement en évaluant la quantité de sucre de canne invertie dans un laps de temps déterminé. Eh bien! en présence de solutions de chlorure d'ammonium, de curare, ce pouvoir s'accroît très sensiblement, toutes les autres conditions restant les mêmes, tandis que la présence de solutions de chlorure de potasse, de sels de quinine le fait diminuer à vue d'oeil. On peut donc dire que le chlorure d'ammonium, le curare, sont des substances stimulantes de l'action de l'invertase, tandis que le chlorure de potasse et les sels de quinine se comportent à son égard comme des substances paralysantes. Leur action est réciproque, et voilà donc la forme la plus simple de l'antagonisme réciproque connue jusqu'ici.

Par contre, il est indiscutable que tous les faits, pour l'explication desquels on a invoqué l'antagonisme, ne doivent pas être interprétés de cette manière. Ainsi, il existe certains faits qui semblent mener à cette conclusion paradoxale que des substances agissant dans le même sens peuvent ultérieurement donner lieu à des effets antagonistes. Dans ces cas il s'agit d'un *antagonisme apparent*. La *nicotine* et la muscarine, administrées isolément, paraissent exercer la même action sur le coeur de grenouille „in situ". Elles déterminent l'arrêt du coeur en diastole, et le coeur se remet à battre en appliquant de l'atropine. Quand on a administré la nicotine, l'arrêt en diastole ne persiste que pendant quelque temps et alors les pulsations reprennent bien vite, mais bien que le coeur semble battre régulièrement, on ne parvient plus à l'arrêter par l'excitation d'un seul ou des deux pneumogastriques. Mais cet arrêt se produit instantanément si on excite le sillon auriculo-ventriculaire ou bien si l'on a recours à la muscarine. Il semble donc que la muscarine rétablisse la fonction de l'appareil paralysé par la nicotine, qu'il soit l'antagoniste de la nicotine. Quant à

l'arrêt diastolique provoqué par la muscarine, il persiste et ne disparaît que grâce à l'emploi de l'atropine ou de la physostigmine.

L'explication qu'on a donnée de ces faits se comprend le plus facilement grâce au schéma ci-contre. On suppose que les deux alcaloïdes en question, la nicotine et la muscarine, agissent sur deux appareils spéciaux, parfaitement différenciés, situés dans le coeur. L'action de la nicotine s'exercerait sur V's (trajet du nerf vague dans le coeur), qui serait primitivement excité et puis paralysé; la muscarine, au contraire, porterait son action sur V' (le centre intracardiaque du pneumogastrique), qui resterait excité d'une manière permanente.

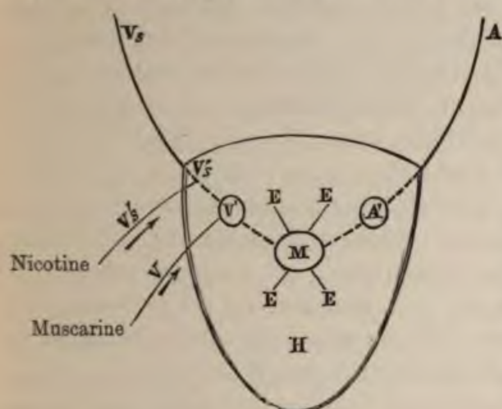


Fig. 1.

Vs = tronc du pneumogastrique.
V's = pneumogastrique dans le coeur.
V' = centre du pneumogastrique dans le coeur.
M = centre musculomoteur.
E E = fibres nerveuses se rendant aux muscles.
H = muscle cardiaque.
A' A = nerf accélérateur.

Comme on le voit, en admettant deux appareils différents dont la fonction physiologique est modifiée, on explique d'une manière assez simple l'arrêt du coeur déterminé par la nicotine ou la muscarine, et on rend compte de l'antagonisme apparent de ces deux substances. Cette explication est en harmonie avec l'affinité élective qui s'observe entre certains appareils physiologiques et certaines substances chimiques déterminées; elle s'applique également „mutatis mutandis" à la réaction du coeur de grenouille vis-à-vis de la *digitaline* et de la *saponine*. Cela démontre qu'il ne faut admettre les effets antagonistes qu'avec une extrême prudence et, en présence des sérieuses difficultés que présente ce sujet, on conçoit que la littérature médicale abonde en observations qui se contredisent. Ce qui rend les observations encore plus contradictoires, c'est que les divers observateurs n'ont pas toujours employé des substances de composition identique, bien que portant le même nom; qu'en outre les expériences ont été instituées à des saisons différentes, sur des animaux différents, et parfois d'une manière différente, alors même que l'étude avait porté sur un organe isolé d'un animal déterminé (coeur de grenouille).

Si de nombreux travaux ont été publiés sur l'antagonisme des médicaments, il n'existe par contre que fort peu de recherches

faites en vue d'étudier *l'action simultanée* sur un organe *de deux médicaments* exerçant une action *antagoniste*. S'il s'agissait ici simplement d'effets mécaniques, le problème serait aussi simple que celui du parallélogramme des forces; l'action simultanée de deux médicaments antagonistes agissant avec la même force sur un organe donné ne serait suivie d'aucun effet, car les actions A et B s'annihileraient réciproquement. Mais les choses ne se passent pas d'une manière aussi simple. Même quand il s'agit du problème sous sa forme la plus simple, c'est-à-dire quand on laisse agir simultanément sur un ferment des substances antagonistiques (chlorure de potasse et sels de quinine, chlorure d'ammonium et curare), le processus normal de la fermentation est toujours troublé. En règle générale, on observe un accroissement ou un abaissement de la fermentation, en rapport avec les quantités des substances appliquées, et ce résultat final représente presque toujours la moyenne arithmétique des résultats obtenus par l'application isolée des substances en question. Mais lorsque nous voulons étudier cette action simultanée des substances antagonistes sur l'organisme animal, le problème devient de plus en plus compliqué, et il faut absolument restreindre toutes les expériences de ce genre à des organes isolés, si l'on veut aboutir à un résultat auquel on puisse se fier et dont la signification soit assez précise. Eh bien! ni dans les expériences de BRUNTON sur les fibres musculaires striées, ni dans les nôtres sur le coeur isolé de grenouille, il n'a jamais été question de l'absence de toute réaction. Dans les expériences sur l'action de la quinine ou de la muscarine, appliquées simultanément avec la digitaline sur le coeur isolé de la grenouille (par la voie de la circulation sanguine), l'on parvient à démontrer que dans ces circonstances un effet réellement antagonistique, c.-à.-d. tel que l'action paralysante d'un poison déterminé (quinine, muscarine) disparaît, ne peut être obtenu que par l'application simultanée de *solutions de force moyenne* du poison paralysant et de solutions *très diluées* du poison excitant. Le degré de la dilution ne peut pas être déterminé d'avance. En instituant ces expériences, on est on ne peut plus frappé du fait inattendu que les effets antagonistes les plus puissants sont obtenus par des solutions du poison excitant tellement diluées qu'administrées isolément elles semblent presque être dépourvues d'action ou n'agir que très à la longue. En employant cette combinaison favorable de deux antagonistes, l'effet obtenu est entièrement nouveau et l'on ne peut plus y reconnaître l'action des antagonistes isol[illegible] entrés dans la combinaison. C'est comme si l'on [illegible] un autre médicament. En effet la quantité du [illegible] lysant (quinine, muscarine), que le coeur de [illegible]

supporter sous ces conditions sans en être atteint, surpasse tellement la dose mortelle du poison, appliqué isolément, que l'on pourrait presque parler d'une immunité à l'égard de celui-ci. Mais même au cas où les proportions ne sont pas si favorables, où la dose de l'antagoniste (digitaline) est telle que l'excitation est absente, et que l'action paralysante semble être plutôt accrue que diminuée, l'action antagonistique néanmoins ne se désavoue pas. Elle entre en scène du moment que l'on cesse l'afflux du sang empoisonné et qu'on cherche à retablir le jeu de l'organe, en lui procurant du sang normal. Alors l'organe se rétablit presque tout à coup, en quelques minutes, de l'action nocive simultanée des deux médicaments antagonistes, tandis que ce retablissement exige plusieurs heures et ne se produit que très lentement au cas où le coeur avait été seulement atteint par le poison paralysant. Comme chaque organe ou élément d'un organe possède une structure moléculaire qui lui est propre et est un être vivant „sui generis", on ne peut évidemment pas baser sur de pareilles expériences des conclusions générales.

Avant d'aller plus loin, nous devons vous parler d'une théorie d'après laquelle *chaque médicament serait* jusqu'à un certain point *son propre contrepoison*. D'après cette théorie, la *différence entre l'action excitante et l'action paralysante ne serait pas essentielle;* elle ne dépendrait pas de la nature de la substance, mais résulterait de différences quantitatives, en d'autres termes elle dépendrait de la quantité du médicament qui a agi sur l'organe. Il est indiscutable que *toute excitation*, quelle que soit sa nature, quand elle est trop intense ou qu'elle s'est prolongée pendant un temps trop long, dépasse son but et *entraîne l'épuisement*. Cette loi biologique, à laquelle Arndt a donné le nom de loi biologique fondamentale, et qui tient aussi compte de l'irritabilité variable, s'applique également à l'emploi des médicaments excitants. Quand un organe a été soumis à leur action pendant trop longtemps ou que l'excitation a été trop intense, cet organe s'épuise et son activité est déprimée; on voit alors l'action du médicament se manifester par une paralysie. Mais si la théorie énoncée plus haut etait exacte, le phénomène inverse devrait pouvoir s'observer; c'est-à-dire que tous les médicaments paralysants devraient déterminer des symptômes d'excitation sur l'organe influencé, quand on les administre à doses extrêmement petites. Or, c'est là un fait très discutable. Il est bien vrai que certaines substances, connues comme déterminant des effets paralysants, provoquent, au contraire, des phénomènes [illegible] la dose administrée en est diminuée [illegible] hydrique, dilué dans la concen- [illegible] lument la fermentation acétique

de l'alcool, produite par le mycoderma aceti, tandis qu'une concentration de 0.01—0.02 la favorise d'une manière évidente (HIRSCHBERG). Ainsi, le sublimé, l'iode, le brome, l'acide chromique, l'acide arsénieux exercent, à haute dose, une action défavorable sur les cellules de la levûre, et se comportent vis-à-vis d'elles comme des poisons; et cependant les recherches de HUGO SCHULZ et BIERNACKI ont démontré qu'à dose très faible (1: 600.000 ou 1: 700.000) ces diverses substances rendent les processus de fermentation plus actifs. De même U. Mosso a constaté dernièrement l'influence éminemment avantageuse des solutions très diluées de quelques alcaloïdes (0.0005°/₀ pour l'atropine, 0.001 pour la morphine, 0.005 pour la strychnine) sur la germination des semences de phaseolus multiflorus et leur développement ultérieur. Enfin, ALMS a cru pouvoir observer, de même que ROSSBACH, qu'après l'action de très petites doses d'atropine et de cocaïne, il se produisait une petite excitation du côté de la pupille se manifestant par un léger rétrécissement.

Cependant ces faits isolés, obtenus surtout sur des organismes végétaux et sur des ferments, ne justifient pas jusqu'ici la théorie dont nous parlons. Il n'est point permis de déduire des conclusions générales de ces quelques cas particuliers, tant qu'on n'a pas démontré que toutes les substances paralysantes sans distinction se comportent d'une manière identique. Or, une grande partie de celles-ci se comportent de toute autre manière. Ainsi, aucun fait ne démontre jusqu'ici que de très petites doses de sels de plomb excitent l'activité des fibres musculaires striées, ou que de très petites doses de curare excitent les terminaisons nerveuses motrices, ou bien encore que des doses infinitésimales de chloral ou de bromure de potassium excitent les cellules ganglionnaires du cerveau et de la moelle. Jusqu'ici c'est l'opposé qui paraît être la vérité, et ceux qui ont cherché à résoudre cette question en expérimentant sur des organes ou sur des éléments physiologiques isolés mais où la vie persiste, ne sont pas parvenus à démontrer que ces substances qui dépriment l'activité des organes peuvent exciter celle-ci, quand ils agissent à dose infinitésimale. Mais, convenons-en, cette question si importante est un sujet d'étude qui ne sera pas épuisé de sitôt, et, ne l'oublions pas, les résultats négatifs obtenus jusqu'ici sont peut-être dus à notre ignorance de la quantité du médicament paralysant, qu'il faut appliquer pour voir apparaître l'action stimulante.

Si nous groupons les faits que nous venons d'exposer relativement à l'antagonisme des médicaments, nous pouvons établir les propositions suivantes:

1°. *Les organes ou éléments organiques peuvent réagir dans deux*

directions opposées sous l'influence de l'administration successive de deux médicaments différents. Le premier de ces médicaments peut augmenter leur activité, tandis que le second peut la diminuer, et inversement. L'existence de l'antagonisme *réciproque doit être considérée comme démontrée.*

2°. *Des substances chimiques qui provoquent une exagération de l'activité des organes ou des appareils peuvent conduire à l'épuisement de ceux-ci, quand elles sont administrées à dose trop forte ou quand leur emploi est trop longtemps prolongé.*

3°. *Certaines substances chimiques, dont l'action se manifeste par une diminution de l'activité des organes ou des appareils, déterminent des phénomènes d'excitation quand on les emploie à dose extrêmement faible ou pendant un temps très court. D'autres substances chimiques, même dans ces circonstances spéciales, déterminent la diminution de l'activité, tout au plus laissent-elles la fonction de l'organe intacte, mais elles ne sont pas à même d'augmenter son activité.*

Voyons maintenant quelle explication nous pouvons donner de ces faits et, d'une manière générale, quelle idée nous devons nous faire de l'action médicamenteuse. La vie de la cellule n'est qu'un enchaînement de processus chimiques d'une nature particulière. Quand une substance chimique exagère l'activité fonctionnelle de la cellule, quand une autre la diminue, à quoi faut-il attribuer ces modifications dans les processus chimiques? Tiennent-elles à ce que la substance chimique pénètre dans la substance intime de l'élément cellulaire et s'y combine avec les éléments chimiques essentiels, de manière à donner lieu à une combinaison chimique fixe? Ou bien n'intervient-il pas ici d'autres processus? C'est la première question qui se pose à notre esprit.

Mais elle est plus facile à poser qu'à résoudre. Il faut avant tout qu'on se rende exactement compte de ce qu'il faut entendre par combinaison chimique fixe. Si l'on entend par là des combinaisons comme il s'en forme quand on met en présence le sulfate de soude et le chlorure de baryum on bien les iodures alcalins et le nitrate d'argent, on peut répondre négativement à la question, au moins en ce qui concerne l'action éloignée ou générale, qui est celle dont nous nous occupons pour le moment.

Voici d'abord ce que les faits nous apprennent au sujet des *médicaments excitants:* 1°. ils agissent aussi bien sur les organes au repos que sur les organes fatigués; 2°. souvent les produits synthétiques auxquels ils donnent naissance ne diffèrent pas de ceux qui dérivent des médicaments paralysants (ainsi le phénol, poison convulsivant, et l'hydrate de chloral, poison paralysant, se combinent tous deux à l'acide glycuronique); 3°. tout médicament excitant finit par épuiser l'organe ou l'élément physiologique sur

lequel il agit, si son action se prolonge. Tous ces faits sont en contradiction formelle avec la théorie émise par quelques auteurs, d'après laquelle les médicaments excitants se porteraient sur les produits de désassimilation résultant du fonctionnement de la cellule et formeraient avec ces substances résultant de la fatigue une combinaison chimique fixe.

D'autre part, l'expérience démontre que l'élément physiologique, *paralysé* par l'action d'un poison, revient très facilement et très rapidement à l'état normal, soit sans aucune intervention, soit sous l'influence d'un médicament excitant. Ce fait est en opposition avec la théorie qui attribue l'action paralysante d'un médicament à la formation d'une combinaison fixe des éléments constituants spécifiques de la cellule avec le médicament *paralysant*.

Mais à côté des processus chimiques grossiers — si je puis m'exprimer ainsi — que nous venons de signaler, nous en connaissons toute une série d'autres, grâce auxquels se produisent dans la cellule des altérations moléculaires d'une nature plus délicate. Sans nous prononcer sur leur nature, nous pouvons cependant dire qu'ils présentent, en première ligne, un rapport intime avec les phénomènes normaux de décomposition et de combinaison, qui se manifestent dans les éléments physiologiques quand ceux-ci fonctionnent régulièrement ou qu'ils se fatiguent. En second lieu ces processus devront être tels qu'une dose relativement très petite du médicament puisse déterminer un effet très manifeste, et que néanmoins l'intensité de l'effet obtenu soit proportionnelle à la dose administrée.

Les processus chimiques qui se rapprochent le plus de ceux que nous venons de définir sont les fermentations, appelées encore processus catalytiques. Tout récemment encore, les recherches de SULLIVAN et THOMPSON nous ont appris à connaître l'invertase, ce ferment, dont nous pouvons exagérer et diminuer l'action en le mettant en présence de substances chimiques diverses, comme nous venons d'exposer il n'y a qu'un instant. Eh bien! cette invertase nous représente le type d'une substance chimique (albuminoïde), qui à faible dose peut produire une action intense, et dont les effets sont proportionnels à la quantité de substance employée. Les remarquables recherches de OSTWALD sur les phénomènes autocatalytiques jettent un jour nouveau sur la question qui nous occupe; en effet, il s'agit ici de processus qui s'accomplissent sans l'intervention de ferments. OSTWALD a constaté que l'acide γ-oxyvalérianique en solution se transforme de lui-même en lactone; c'est donc bien un phénomène autocatalytique. La présence d'un acide dans la solution semble favoriser puissamment cette transformation, tandis que celle d'un sel neutre de l'acide γ-oxyvalérianique est capable de l'empêcher totalement. Nous avons

toutes raisons pour croire que les échanges organiques, dont les cellules vivantes sont le siège, s'accompagnent de processus catalytiques et autocatalytiques analogues. Si ce fait se vérifiait, n'aurions-nous pas le droit de rapprocher, comme étant de même ordre et présentant entre eux des relations étroites, les phénomènes suivants: d'abord l'hydrolyse et l'hydrosynthèse qu'on observe si fréquemment au cours des phénomènes catalytiques, ensuite les observations de KUNKEL relativement à l'augmentation et la diminution de la teneur en eau des fibres musculaires striées sous l'influence des poisons paralysants et excitants; enfin les expériences qui démontrent la grande importance qu'il faut attribuer à la position du radical hydroxyle dans le structure chimique d'un médicament, au point de vue de l'action physiologique de ce dernier? Et puis même sans recourir aux phénomènes catalytiques n'avons nous pas dans l'exemple, fourni récemment par Mr. BRUNCK à propos du développement de l'ozone par le chlorate de potasse, une preuve péremptoire que, même dans le domaine de la chimie inorganique, il suffit de l'addition de quantités minimes d'une substance quelconque pour changer ou entraver le processus normal des affinités chimiques, dont deux systèmes moléculaires sont doués l'un vis-à-vis de l'autre? Seulement nous nous mouvons encore trop sur le terrain des hypothèses, pour nous prononcer d'une façon définitive à ce sujet et c'est pourquoi je préfère formuler comme suit ma théorie de l'action médicamenteuse:

Les substances chimiques qui exagèrent l'activité des organes ou des éléments physiologiques doivent être considérées comme jouant simplement le rôle d'un excitant chimique pour ces organes; au contraire, les substances chimiques qui diminuent cette activité, exercent sur les éléments vivants la même action que les produits normaux de décomposition de cet organe (dits produits de fatigue).

Cette manière d'expliquer l'action des médicaments excitants ne soulèvera guère d'objection. *Nous appelons excitation* le résultat d'une *force libératrice.* Quand part la flèche qui se trouvait tendue dans l'arc, la force de tension se transforme en force vive. La vie, le chimisme de la cellule est également la manifestation de la transformation de forces de tension en force vive. Pour provoquer, pour „lâcher" comme disent les Allemands, cette transformation, des moyens différents peuvent être mis en oeuvre, de même que dans le cas de l'arc tendu. Un de ces moyens consiste à mettre en contact avec la cellule une substance chimique capable de mettre en jeu l'activité des molécules chimiques constituant l'élément cellulaire, tout comme pourraient le faire la chaleur, l'électricité ou les influences mécaniques. On peut couper la corde sur laquelle la flèche est tendue; on peut la brûler; on peut la détruire par

un agent chimique (par l'acide sulfurique concentré, par exemple); on peut avoir recours dans le même but aux forces électriques ou magnétiques. Quel que soit le moyen employé, l'effet sera toujours le même: la force de tension est mise en liberté et la flèche est lancée dans l'espace. De même les transformations moléculaires spécifiques dont la cellule est le siège, et que nous appelons sa fonction, peuvent être provoquées par les agents chimiques, par la chaleur, par les agents mécaniques, par l'électricité, etc. Une fois que ces forces moléculaires sont mises en liberté et que les processus spécifiques de désassimilation ont pris leur cours, ceux-ci ne s'arrêtent qu'au moment où l'accumulation des produits de désassimilation dans la cellule a acquis une certaine importance. Leur présence en quantité trop abondante ralentit, entrave et finalement arrête les processus chimiques moléculaires dont nous venons de parler. De la même manière on voit la fermentation et d'autres processus chimiques s'arrêter du moment que les liquides, au sein desquels ces processus s'accomplissent, renferment en trop forte quantité les produits de la fermentation ou bien certaines substances chimiques déterminées. La fonction de la cellule — la catalyse ou l'autocatalyse — est momentanément suspendue. L'élément physiologique semble fatigué, épuisé; mais, que les produits de décomposition soient entraînés en totalité ou en partie, grâce à l'osmose et à la circulation, aussitôt la fonction suspendue se rétablit. On voit donc que l'état de dépression de l'organe ou de la cellule, déterminé par l'administration de médicaments excitants à dose trop forte ou pendant un temps trop prolongé, se rapproche en tous points de ce que nous savons au sujet de la fatigue ou bien de l'action trop énergique ou trop prolongée des excitants électriques, thermiques et mécaniques.

Il paraît tout naturel que l'intensité de l'action varie pour des médicaments excitants, du moment qu'on admet que tous ne possèdent pas à un même degré le pouvoir de mettre en liberté les forces potentielles. En vertu de leur structure chimique, un certain nombre d'entre ces médicaments peuvent mettre d'emblée toute la force potentielle en liberté, tandis que pour d'autres médicaments une partie plus ou moins grande de cette force devient seule libre, bien qu'ils soient administrés à la même dose que les premiers. A ce point de vue encore, les organes et les éléments physiologiques se comportent vis-à-vis des médicaments excitants absolument comme ils le feraient vis-à-vis d'excitants d'autre nature, tels que les excitants mécaniques, électriques, etc. Il est de toute évidence que sous l'influence d'une excitation colossale qui mettrait en liberté toutes les forces potentielles disponibles, l'accumulation des produits de décomposition devient à l'instant tellement consi-

dérable, qu'il en résulte presque immédiatement l'épuisement. En apparence le médicament exerce une action paralysante, tandis qu'il ne s'agit en réalité que d'un épuisement déterminé par la présence d'une quantité trop considérable du médicament excitant.

La théorie que nous venons d'exposer permet de s'expliquer facilement pourquoi les éléments physiologiques sont plus sensibles aux excitants chimiques qu'aux autres, et pourquoi les médicaments et les poisons doivent être considérés comme les réactifs les plus sensibles pour reconnaître la fonction dévolue aux organes. En effet, tous les excitants autres que les excitants chimiques représentent des forces moléculaires qui ne déterminent qu'indirectement, dans la disposition des molécules chimiques, des modifications qui ont pour effet de mettre en liberté les forces potentielles. Au contraire, la réaction des organes est immédiate du moment qu'un agent chimique, en vertu de ses affinités non saturées, détermine dans ces organes des processus conformes aux forces moléculaires inhérentes au groupement de ses atomes. On peut se demander si pour cela il est nécessaire que la dose entière de la substance excitante pénètre dans la cellule même. Il suffit de la pénétration de quantités infinitésimales pour qu'on puisse voir se produire le groupement nouveau des molécules chimiques, qui s'accompagne de la mise en liberté des forces potentielles.

La théorie qui identifie les médicaments paralysants ou déprimants, au point de vue de leur signification chimique ou biologique, avec les produits de décomposition normaux des éléments organiques spécifiques est suffisamment justifiée par les considérations que je viens de vous exposer. En effet, rappelez-vous que non seulement les fermentations, mais encore d'autres processus chimiques peuvent momentanément être ralentis et même suspendus, par suite de l'accumulation de produits de décomposition ou de certaines substances chimiques.

Je n'attache aux considérations que je viens de vous exposer pas plus d'importance qu'elles ne comportent. Elles me paraissent rendre compte des phénomènes observés, ne sont en contradiction avec aucun fait connu, et permettent de nous rendre plus facilement compte de l'action médicamenteuse. Depuis que les recherches récentes de VAN 'T HOFF, ARRHENIUS, OSTWALD et d'autres ont mis en lumière le rapport étroit qui existe entre les processus chimiques, physiques et électriques, et l'influence qu'exerce sur eux la température, le fait que la cellule vivante réagit d'une façon spéciale contre les excitations chimiques, électriques, thermiques, mécaniques, a perdu beaucoup de son caractère mystérieux. Chaque jour s'accroît notre espérance que dans un avenir assez rapproché nous pourrons suivre pas à pas, mieux que nous ne le pouvons

aujourd'hui, ces transformations moléculaires spécifiques de la cellule, qui sont si étroitement en rapport avec sa vie et sa fonction, et qu'alors nous verrons ces processus physiques, électriques, thermiques, chimiques, s'enchaîner et empiéter l'un sur l'autre. Aussi longtemps que nous ne connaissons pas d'une manière plus précise le chimisme de la cellule vivante, la justesse des considérations exposées pourra jusqu'à un certain point être mise en doute. Mais j'ai voulu essayer d'expliquer l'action des médicaments excitants et déprimants, sans recourir à l'hypothèse qu'une modification qualitative des processus chimiques normaux de la cellule se produit probablement ou même nécessairement sous leur influence. Rien ne prouve, en effet, que l'action médicamenteuse mette le désordre dans l'état moléculaire des cellules vivantes, de la même manière, comme le prétendent Schmiedeberg et Tappeiner, qu'une pierre ou un gravier qui a pénétré entre les rouages d'une machine compliquée. Cantani signale comme exemple de modification qualitative de la fonction sous l'influence des médicaments l'ivresse produite par l'alcool et les hallucinations provoquées par l'opium. Cet exemple n'a aucune valeur démonstrative; car une modification quantitative de la fonction des cellules ganglionnaires de l'écorce cérébrale suffit parfaitement pour rendre compte de ces phénomènes.

La théorie que nous venons de vous exposer soulève encore une question sur laquelle nous voulons attirer votre attention. On peut se demander s'il n'existe pas une *différence*, au point de vue de l'action médicamenteuse ou de la nature des processus, entre les médicaments dont une dose infinitésimale suffit pour modifier les fonctions cellulaires et les processus moléculaires chimiques dont elles dépendent, tels que la strychnine et l'aconitine par exemple, et les médicaments qui, comme les caustiques, les oxydants, etc., exercent leur action sur toute la cellule, à tel point que la qualification de „*processus moléculaires grossiers*" est ici parfaitement de mise. Dans le dernier cas il y a soustraction d'eau, soustraction de sels, transformation de l'albumine en un état moléculaire incompatible avec l'existence. Dans le premier cas l'action se manifeste sans que la texture histologique intime permette d'en constater une altération, sans que le protoplasme de l'élément cellulaire semble être atteint (p. 74). Un abîme semble séparer ces deux espèces d'action, et c'est à juste titre que Schmiedeberg parle de processus moléculaires grossiers, de véritables modifications chimiques des éléments tissulaires qui distingueraient l'action des caustiques, etc. de celle des poisons agissant sur le système nerveux. Néanmoins cela n'implique pas que les différences qui caractérisent ces deux variétés de l'action médicamenteuse *doivent nécessairement porter sur la nature des processus moléculaires intimes*.

A ce propos il ne faut pas perdre de vue deux choses. D'abord toutes les cellules sans distinction, tout protoplasme se laisse attaquer par les caustiques à l'état de concentration suffisante. La constitution chimique de toutes les cellules animales est donc jusqu'à un certain point identique; identique par l'existence d'un substratum, pour ainsi dire, commun à toutes. C'est sur ce substratum que le caustique, que l'agent oxydant agit. Mais a côté de ce substratum commun, les éléments physiologiques pris isolément, tels que les cellules ganglionnaires et les cylindres-axes, les faisceaux musculaires, les cellules glandulaires spécifiques, etc. possèdent une constitution chimique qui leur est propre, et grâce à laquelle ils remplissent la fonction qui leur est dévolue; c'est à cette constitution moléculaire qu'il faut attribuer l'affinité spécifique dont ces éléments font preuve vis-à-vis de certaines substances chimiques. Mais en vertu des processus moléculaires survenant dans la cellule spécifique à la suite de cette affinité qui lui est propre, il peut parfaitement se produire une soustraction ou un déplacement d'eau, de sels, et une modification de l'albumine propre de la cellule. Comme le substratum n'est pas altéré ou ne l'est que d'une façon insignifiante, l'effet sera tout différent; et, bien que l'intensité de l'action puisse être telle qu'elle entraîne la mort de la cellule, on ne voit cependant pas se produire cette altération moléculaire grossière, cette désorganisation que l'on observe sous l'influence des caustiques.

En second lieu, l'action du caustique est intimement liée au degré de la concentration. Quand il arrive au contact des tissus à l'état dilué, bien que se produise le même processus qu'en cas d'action caustique, mais dans une mesure beaucoup plus faible, l'altération du protoplasme est si minime, si passagère, qu'on a beaucoup de peine à l'analyser dans tous ses détails; elle rappelle (soit, par exemple, l'effet des doses minimes de sublimé corrosif) les altérations que produisent les poisons du système nerveux dans la constitution moléculaire des éléments nerveux, ou les poisons musculaires sur les muscles, etc.

La différence dans l'effet définitif, dans ce qu'on est convenu d'appeler l'action, *ne doit donc pas s'expliquer par une différence dans la nature des processus.* Elle peut simplement dépendre en *partie d'une différence d'intensité, en partie d'une différence dans la structure moléculaire de l'élément physiologique et du médicament.* La cellule épidermique, la cellule épithéliale d'une muqueuse ne possèdent pas dans leur constitution chimique ces éléments spécifi-
i rendent une cellule ganglionnaire, par exemple, capable
ntre les poisons nerveux; elles sont surtout composées
um chimique grossier, qui est capable de se modi-

fier sous l'influence des agents caustiques concentrés ou dilués. Il est bien vrai que nous ne sommes pas renseignés sur la nature des processus chimiques intimes dont est le siège, par exemple, une cellule ganglionnaire sous l'influence de la strychnine. Mais après ce que nous avons appris relativement à la relation existant entre le poids moléculaire et la pression osmotique, etc., rien ne nous oblige à admettre a priori que ces processus chimiques soient essentiellement différents, quant à leur nature, de ceux qui caractérisent l'action d'une substance caustique ou d'une solution saline diluée.

QUATORZIEME CONFÉRENCE.

Influence de la température sur l'action médicamenteuse.

Influence des conditions étiologiques externes sur l'action médicamenteuse. Température seule à considérer. Action des médicaments dans les contrées tropicales.

Influence de l'action du bromure de potassium sur les grenouilles, à diverses températures. Recherches thermo-toxicologiques (LUCHSINGER, BRUNTON, RICHET, SAINT-HILAIRE). Influence de la température du corps dans les cas d'empoisonnement par les composés de potassium et de cuivre, par la cocaïne, la strychnine, l'alcool, le chloral.

Nécessité des expériences sur des organes ou éléments tissulaires isolés pour établir l'influence de la température. Action à diverses températures des poisons agissant sur les épithéliums ciliaires et les fibres musculaires striées. Opinion de BRUNTON relativement à la signification essentielle de la température comme facteur intervenant dans l'action médicamenteuse.

Expériences sur l'action des médicaments du groupe de la digitale sur le coeur isolé de grenouille, à diverses températures. Résultat: possibilité d'obtenir, grâce à la variation des doses, un effet déterminé pour chaque température, pourvu que celle-ci reste dans les limites compatibles avec la vie. Influence favorable d'un changement de température sur le retour à l'état normal d'un coeur empoisonné à une température déterminée.

Opinion de RICHET, d'après laquelle l'action de la température se manifesterait principalement par la rapidité avec laquelle les médicaments agissent, pas absolument vraie pour le coeur isolé de la grenouille.

Expériences de ZEEHUISEN sur les pigeons. Différenciation des organes.

Signification du sujet traité pour la pratique au lit du malade. Nécessité de varier les doses en rapport avec la température du corps.

Analogie des processus chimico-moléculaires, qui caractérisent l'action des médicaments, avec l'éthérification; ressemblance plus parfaite avec les processus catalytiques.

Définition des médicaments.

Messieurs. Dans nos précédentes réunions, nous avons essayé de vous indiquer l'influence que peuvent exercer certaines conditions internes sur la production de l'action médicamenteuse et sur l'intensité de cette action Actuellement nous avons à examiner si cette action ne se trouve pas également sous la dépendance de certaines *influences externes*. Il n'y a guère à considérer ici qu'une seule de ces influences, nous voulons parler de la *chaleur* extérieure. *L'action médicamenteuse est-elle influencée par la température du corps*

de l'organisme et, le cas échéant, *quelle est la nature de cette influence?*

La littérature médicale mentionne un grand nombre de faits qui parlent en faveur de l'existence de cette influence. Dans les contrées tropicales, les médecins ont eu plus d'une fois l'occasion d'observer que certains médicaments donnaient lieu à des effets violents, alors que dans nos contrées tempérées ils n'exercent qu'une action très faible ou même nulle; le phénomène inverse a également été observé. Si ces observations ne se rapportaient qu'à des plantes médicinales ou aux extraits qu'on en prépare, leur signification serait tout à fait secondaire. On conçoit en effet que les diverses parties (racines, fleurs, feuilles, etc.) de *plantes cultivées dans des régions différentes*, *même si elles appartiennent à la même espèce*, *ne renferment pas toujours les mêmes principes actifs*, *combinés dans les mêmes proportions.* Il n'est guère nécessaire de se rendre sous les tropiques pour trouver des exemples de ce fait. La digitale, par exemple, qui croît dans diverses contrées, ne renferme pas partout la même quantité de principe actif. Aussi, quand le professeur PETRESCU, de Bucharest, a communiqué au Congrès de thérapeutique médicale à Paris ses observations concernant le traitement de la pneumonie par des doses colossales de digitale (4 à 6 grammes par jour), il a cru devoir insister spécialement sur ce fait que ses résultats ne dépendaient pas de ce que la digitale roumaine est moins riche en principe actif.

A un autre point de vue encore les observations de nos collègues qui pratiquent dans les pays tropicaux peuvent ne pas être concluantes. Les *individus habitués aux chaleurs tropicales* ne peuvent être mis sur le même pied que ceux habitant les régions tempérées. Au fond ce sont des facteurs étiologiques internes (l'accoutumance, la prédominance de certaines fonctions, l'activité plus grande de certains appareils glandulaires, etc.), qui déterminent les différences observées, de sorte que la chaleur tropicale ne manifeste ses effets que d'une manière indirecte.

Cependant il existe un certain nombre de faits qui semblent démontrer d'une façon péremptoire l'influence de la température sur l'action médicamenteuse. Vous voyez devant vous trois *grenouilles*, donc des animaux poikilothermes, qui se trouvent placées depuis quelques minutes dans de l'eau dont la *température est différente* pour chacune d'elles. Je veux vous faire observer, chez chacune d'elles, l'action du même médicament — une substance chimiquement pure — que je leur ai administré à la même dose calculée par kilogramme d'animal. Avant le début de la conférence j'ai injecté sous la peau de chacune des grenouilles une solution de *bromure de potassium* à 5 %, après quoi je les ai placées aussitôt

dans trois bocaux renfermant de l'eau respectivement à la température de 4°, 20° et 32° C. Simultanément toutes les trois ont reçu la même dose du médicament calculée par kilogramme d'animal, soit 1,5 gr. par kilogramme; ce qui fait que la première grenouille, placée dans l'eau à 4° C, et pesant 55 gr., a reçu 82 mgr.; la deuxième, qui se trouve dans l'eau à 20° C. et qui pèse 48 gr., a reçu 72 mgr.; enfin la troisième placée dans l'eau à 32° pesait 48 gr. et on lui a injecté aussi 78 mgr. de bromure de potassium. Les grenouilles placées dans l'eau à 4° et 20° C. ne présentent jusqu'ici pas la moindre modification; tandis que l'animal qui se trouve dans l'eau à 32° C., présente dès à présent des phénomènes manifestes de dépression. On peut l'étendre sur le dos sans qu'il présente la moindre résistance; il reste immobile dans cette position et semble avoir perdu la faculté de se coucher sur le ventre, position que les grenouilles prennent de préférence. En outre cet animal ne peut plus se servir que très imparfaitement des muscles de ses pattes, et n'accuse pas la moindre sensibilité quand on lui pince la peau au niveau des petits osselets entre lesquels sont tendues les membranes natatoires. La motilité, la sensibilité, l'excitabilité réflexe ont diminué dans des proportions considérables. Tandis que ces phénomènes de dépression se manifestaient déjà dans toute leur intensité moins d'une demi-heure après l'injection hypodermique du médicament, on ne les voit apparaître que plus tard chez les deux autres grenouilles. Ainsi, chez la grenouille placée dans l'eau à 4° C. et qui est déjà un peu raidie sous l'influence de eette température, quoiqu'elle la supporte fort bien, ces symptômes de dépression n'apparaîtront qu'au bout de plusieurs heures. De plus, chez cet animal, ils ne se développeront pas de loin avec la même intensité; et tandis qu'à la température de 32° C. la grenouille succombe rapidement à une dose de 1,5 gr. par kilogramme, à la température de 4° C. la même dose ne déterminera aucun accident.

Des faits analogues à ceux que je viens de vous mettre sous les yeux on été relatés dans ces dernières années par plusieurs observateurs. Ainsi LUCHSINGER a fait part de toute une série de recherches thermo-toxicologiques; BRUNTON a publié également plusieurs expériences sur ce sujet; enfin SAINT-HILAIRE, travaillant sous la direction de CHARLES RICHET, a fait de l'étude de ces faits l'objet d'une dissertation importante. Au nombre des faits signalés par ces auteurs, j'en relève quelques-uns qui se rapportent à des animaux homéothermes. *Les lapins empoisonnés par les sels de cuivre ou de potassium, succombent beaucoup plus rapidement dans un milieu plus chaud* que dans un milieu plus froid; *les chiens intoxiqués par la cocaïne* et séjournant dans une atmosphère chauffée à 38° C.

présentent des *convulsions violentes* qui disparaissent entièrement quand la température s'abaisse, et réapparaisent de nouveau quand la température s'élève. Chez les animaux *empoisonnés par la pilocarpine*, et surtout les chats blancs, la sécrétion sudorale est beaucoup plus abondante, et apparaît beaucoup plus rapidement dans un milieu à température élevée qu'à température basse.

A côté de ces exemples qui démontrent que sous l'influence de la *chaleur*, *l'action de certains médicaments devient plus intense*, je puis vous en citer quelques-uns d'où résulte que les *températures élevées diminuent l'activité d'un certain nombre d'autres médicaments.* Le *tétanos strychnique*, qui à la température ordinaire se manifeste par des symptômes si violents, disparaît chez les mammifères quand l'animal est soumis aux températures élevées. Les *accidents graves provoqués par le chloral et l'alcool* peuvent être conjurés en plaçant l'animal dans un milieu dont la température est élevée.

L'action salutaire des hautes températures dans l'empoisonnement par l'alcool et le chloral est facile à expliquer. Ces deux substances paralysent le centre vaso-moteur, de sorte que le sang circule en quantité plus abondante dans les capillaires de la peau, et peut facilement s'y refroidir. Si la température ambiante est très basse, le refroidissement qui s'opère au niveau de la surface cutanée, détermine la mort de l'animal empoisonné par l'alcool ou le chloral. Si, au contraire, on empêche la perte de chaleur en élevant la température du milieu, dans lequel se trouve l'organisme, il trouvera l'occassion de se débarrasser peu à peu de la substance toxique, et ainsi l'animal (ou l'homme) pourra être sauvé, bien que la dose absorbée fût mortelle.

Nombreuses sont les fonctions physiologiques qui se modifient sous l'influence d'une augmentation de la température du milieu ambiant; nommons seulement l'accélération des mouvements cardiaques et respiratoires, l'accélération du courant sanguin, un apport plus considérable de sang à la peau ou aux organes abdominaux, l'activité plus grande de certains appareils d'élimination, les modifications dans les phénomènes de résorption. Dès lors on conçoit aisément que dans chaque cas particulier, où l'on cherche à déterminer l'influence qu'exerce l'élévation de la température ambiante sur l'action d'un médicament, il sera extrêmement difficile d'indiquer exactement à quels phénomènes il faut attribuer le résultat observé. Comme il s'agit ici d'effets qui ne peuvent se manifester qu'après le passage du médicament dans le milieu intérieur, ce ne sera souvent qu'à de simples modifications survenues dans les processus d'élimination et de résorption qu'il faudra attribuer les résultats obtenus. C'en ainsi que dans les exemples cités et dans bien d'autres encore, toute l'influence de la température

sur l'intensité de l'action médicamenteuse dépend parfois simplement de la quantité plus ou moins grande du médicament qui a pénétré dans le „milieu intérieur". Il en résulte que, pour déterminer si la température est un facteur dont il faut tenir compte dans l'action des médicaments sur les organes et les éléments physiologiques, on n'atteindra pas le but en se basant sur des expériences dans le genre de celles que nous venons de rapporter.

Ici encore on ne peut arriver à une conclusion que si l'on étudie l'action d'un même médicament sur des organes ou des éléments isolés, soumis à des variations de température.

Luchsinger et Brunton ont choisi pour cette étude la *fibre musculaire* striée et *l'épithélium vibratile.* A la température de 30° à 32° C., les cils de l'épithélium vibratile perdent rapidement leur mouvement sous l'influence du chloral, du carbonate de potassium et du tartrate cuprico-sodique; à la température de 4° C. le mouvement persiste, et par elles-mêmes les hautes températures sont insuffisantes pour l'arrêter. D'après ces mêmes auteurs, les fibres musculaires striées de la grenouille ne réagissent aux sels de barium, à la guanidine et à la vératrine, qu'à la température ordinaire (18—20° C.); la réaction cesse de se manifester du moment que la température s'élève ou s'abaisse.

L'intérêt considérable de cette question, au point de vue théorique, apparaît avec la plus grande évidence. Comme Valentin l'a fait observer déjà depuis longtemps, toutes les recherches, que nous instituons sur les poisons et les médicaments, n'ont qu'un seul but, c'est d'arriver à connaître les modifications moléculaires qu'ils produisent, soit directement, soit indirectement, dans les éléments physiologiques de nos tissus. Les recherches expérimentales relatives à l'influence de la température sur l'action des médicaments peuvent donc servir à élucider la nature des processus chimiques dont s'accompagnent les effets médicamenteux. Quelques auteurs considèrent même déjà la question comme résolue. Brunton, en disant que *l'action médicamenteuse doit être considérée comme la réaction produite dans l'organisme par le médicament à une température déterminée*, reconnaît implicitement que la température est un facteur essentiel de cette action. Cette manière de voir entraîne comme conclusion logique que les modifications des processus moléculaires, observées dans les éléments physiologiques des tissus, sont déterminées par la formation de combinaisons chimiques entre le médicament et les éléments constituants spécifiques de ces éléments tissulaires. Il y a d'ailleurs certains processus chimiques de combinaison, dans lesquels la température joue un rôle cardinal; ce sont, comme vous le savez, les processus d'association et de dissociation, et d'après les recherches de Donders, qui ont ouvert la voie dans cette direction,

c'est à des processus de ce genre qu'on peut avant tout songer à rattacher les phénomènes d'assimilation et de désassimilation observés dans l'économie animale.

Voulant à mon tour apporter le tribut de mes efforts à la solution de cette question, j'ai institué une série d'expériences sur un organe facile à isoler et qui continue à vivre pendant longtemps (20 à 24 heures) une fois qu'il est séparé du reste du corps; je veux parler du *coeur de grenouille que j'ai soumis à l'action de tout un groupe de médicaments*, *tout en modifiant la température*. Déjà KRONECKER et LUCHSINGER avaient fait quelques expériences isolées dans cette direction. Dans mes recherches je me suis efforcé de me placer autant que possible dans les conditions physiologiques normales. Le coeur battait librement dans une solution physiologique de chlorure de sodium et recevait à chaque diastole une nouvelle quantité de sang qui y pénétrait sous une pression déterminée. La quantité de sang chassée du coeur à chaque systole (débit du coeur), la hauteur de chaque ondée sanguine, les modifications du volume même du coeur, purent toutes être inscrites facilement. Les médicaments étudiés au point de vue de leur action sur le coeur, à des températures diverses, appartenaient au groupe des cardiotoniques et étaient dissous dans le sang de boeuf défibriné et dilué qui traversait régulièrement le coeur et servait à sa nutrition.

Au début de mes recherches — je le confesse volontiers — en m'appuyant sur les résultats que j'avais obtenu — je fus sur le point de me rallier à l'opinion de LUCHSINGER et BRUNTON. Quand, à la température de 4° C., on fait traverser un coeur de grenouille pendant plusieurs heures par du sang *renfermant de la digitaline ou de l'helléboréine* en solution, on n'observe pas la moindre modification dans la fonction de cet organe. Il n'y a aucune trace de réaction. Au contraire, si on répète la même expérience à la température de 18° C., le coeur réagit manifestement par des contractions plus rapides et plus énergiques. Si la température est plus élevée (28° à 32° C.), il se produit presque instantanément un état d'épuisement. Ces expériences semblent imposer la conclusion que la température joue un rôle essentiel dans l'action médicamenteuse. Me basant sur ces expériences instituées avec la digitaline et l'helléboréine et dont le résultat paraissait être constant, j'étais presque tenté de considérer, pour l'action sur le coeur de la grenouille de ces médicaments du groupe de la digitale, la température critique comme étant comprise entre 18° et 4° C. Mais des expériences faites avec la strophantine me montrèrent bientôt que je faisais fausse route. Même quand la température s'abaissait à 4° C., je pus constater que le coeur de grenouille

présentait la réaction qui caractérise cette substance d'une manière si nette. Or, la strophantine, l'helléboréine et la digitaline appartiennent toutes à un même groupe, mais la strophantine a une action beaucoup plus énergique que l'helléboréine ou la digitaline; en d'autres mots des quantités infinitésimales de strophantine suffisent à produire des effets, qui ne pourraient être déterminés par la digitaline ou l'helléboréine que dans le cas où ces substances seraient administrées à des doses infiniment plus considérables. Ce fait devait me faire soupçonner que *la différence dans les effets observés à des températures différentes était purement quantitative.* Je pus d'ailleurs rapidement me convaincre qu'à la température de 4° C. et même à des températures inférieures, le coeur de grenouille peut parfaitement réagir à l'action de la digitaline ou de l'helléboréine.

Afin de pouvoir constater cette réaction, il faut tenir compte de ce que *l'excitabilité des éléments physiologiques varie avec la température du milieu* et, par conséquent, il faut *varier la dose du médicament proportionnellement à la température.*

En ne perdant pas de vue ces conditions naturelles et universellement connues, on s'explique sans difficulté pourquoi, à une température basse, le coeur de grenouille ne puisse pas réagir à une dose de poison qui, à une température moyenne, détermine des modifications caractéristiques de sa fonction. Il suffit d'augmenter la dose proportionnellement à la diminution de l'excitabilité, pour pouvoir provoquer, même quand la température est très basse, les effets caractéristiques du médicament, et pour déterminer même un effet mortel.

Inversement, il est tout aussi facile de comprendre pourquoi, en cas de températures élevées, le coeur de grenouille est presque instantanément épuisé par des doses qui, à température moyenne, déterminent bien une action très énergique, mais sans jamais provoquer l'épuisement ou la mort de l'organe. A la faveur des hautes températures, les transformations moléculaires s'accomplissent avec une grande rapidité et une grande intensité. Dès lors il suffit d'un choc presqu'imperceptible pour déterminer les effets les plus intenses. Si donc on veut obtenir pour ces températures élevées la même réaction qu'en cas de température moyenne, il faudra diminuer la dose proportionnellement à l'augmentation de l'excitabilité, voire même administrer une dose minimale. En agissant conformément à ce principe, on parviendra à obtenir en cas de températures élevées les mêmes effets qu'en cas de température moyenne.

Il s'en suit donc que *dans les limites de température compatibles avec la vie, le coeur de grenouille isolé est en état de réagir* aux

médicaments du groupe de la digitale, *quelle que soit le température à laquelle l'organe est soumis;* et en *variant la dose de façon à l'adapter à la température, il est toujours possible d'obtenir le même effet thérapeutique ou toxique.* Tous ces faits concordent en tous points avec la théorie que j'ai exposée devant vous dans notre précédente réunion, théorie dans laquelle je considère l'action médicamenteuse tout simplement comme l'effet d'une excitation chimique. Je veux encore vous signaler deux autres observations que j'ai eu l'occasion de faire en étudiant l'influence de la température sur le coeur de grenouille empoisonné par des substances du groupe de la digitale. Je les cite surtout parce qu'elles confirment encore davantage la théorie qui vient d'être développée.

Lorsque, apres avoir déterminé l'épuisement d'un coeur de grenouille à la température de 4° C. par de fortes doses de digitaline, etc., on le fait traverser de nouveau par du sang normal, on observe qu'il reprend peu à peu ses fonctions interrompues et qu'après quelques heures ses pulsations sont redevenues aussi régulières et aussi fortes qu'avant l'expérience. Ce retour à l'état normal est puissamment favorisé lorsque, en même temps que je fais traverser le coeur par du sang frais et non intoxiqué, j'élève la température du milieu ambiant à 10°, 12°, 16° C. Inversement, quand il s'agit d'un coeur dont les fonctions ont été abolies temporairement par suite de l'action des mêmes médicaments à la température de 32° C., et que je le fais traverser de nouveau par du sang normal, je favorise considérablement le retour des fonctions cardiaques à l'état normal en abaissant la température à 20° et à 16° C.

Cette expérience démontre que l'abaissement, tout comme l'élévation de la température ambiante, peut agir favorablement sur le coeur intoxiqué. Il n'est donc pas admissible que la température ait pu agir comme un facteur essentiel dans la détermination de l'intoxication. Car, si l'empoisonnement était la conséquence d'un processus chimique d'association ou de dissociation lié à une température déterminée, l'élévation et l'abaissement de la température n'auraient pas pu exercer tous les deux à la fois une influence favorable égale sur la disparition des symptômes d'intoxication. Au contraire, *l'influence favorable du changement de température* s'explique parfaitement, quand je n'y vois rien d'autre qu'un excitant thermique, que l'on pourrait à volonté remplacer par un excitant mécanique ou électrique, mais dont l'action est pourtant plus énergique que celle de ces derniers, parce qu'elle présente des rapports si intimes avec la labilité ou la stabilité de l'équilibre moléculaire.

L'influence de la température ne s'exerce donc pas sur la production même de l'effet médicamenteux, mais uniquement sur l'intensité de cet

effet. Cette influence cesse de se produire si, tenant compte de l'excitabilité variable des organes et appareils d'après la température ambiante, on administre le médicament à des doses inversement proportionnelles à cette excitabilité. L'influence de la température sur l'intoxication d'un organe isolé se trouve donc entièrement expliquée par son excitabilité variable suivant la température ambiante.

Le professeur RICHET a exprimé à ce sujet une opinion un peu différente. D'après lui, *l'influence de la température s'exercerait surtout sur la rapidité avec laquelle un organe ou un élément physiologique réagit* aux médicaments. Les expériences relatées dans la dissertation de SAINT-HILAIRE donnent effectivement des résultats qui appuient cette manière de voir et qui sont à plus d'un point de vue conformes à ceux que j'ai moi-même obtenus.

Mais la rapidité avec laquelle un organe réagit à une excitation dépend de l'excitabilité de cet organe, et l'on peut ici se livrer aux mêmes réflexions que nous avons déjà faites il n'y a qu'un instant. En d'autres termes, ici encore cette différence dans la rapidité de l'action médicamenteuse ne se manifeste que lorsqu'on administre à peu près la même quantité, à des températures différentes. Mais si, tenant compte de cette excitabilité variable, on augmente les doses à mesure que la température s'abaisse et inversement, on n'observe plus cette différence dans la rapidité d'action. Dans une série de recherches que je n'ai pas publiées, j'ai pu contrôler par l'expérimentation la justesse de ces considérations formulées à priori. Dans ces expériences, le sang empoisonné était séparé du sang normal par une gouttelette d'huile, de telle manière qu'on pouvait déterminer de la manière la plus précise le moment où le sang intoxiqué arrivait au contact de la surface interne du coeur. La fréquence des pulsations et les modifications de volume furent inscrites aussi bien avant qu'après la pénétration du sang empoisonné dans le coeur, et la rapidité avec laquelle l'action se manifestait fut déterminée en comparant la fréquence des pulsations cardiaques avant et après l'intoxication. *Quelle que fût la température ambiante*, aussi bien à 18—20° C. qu'à 7—8° C. ou qu'à 4—5° C., dans tous les cas d'empoisonnement par la strophantine, *l'effet du poison fut constaté immédiatement après sa pénétration dans le coeur*, *pourvu que la dose du poison fut modifiée suivant la température.* A la température de 18 à 20° C., une solution de 1: 200.000 était suffisante, tandis qu'à 7—8° C. il fallait une solution de 1: 50.000 et qu'à 4—5° C. il faillait une concentration équivalant à 1: 40.000 ou 1: 28.570, pour produire le même effet, voire un effet plus marqué [1]).

[1]) Voici quelques détails complémentaires sur ces expériences. A la température

L'importance de la question qui nous occupe s'est agrandie encore depuis que nous savons que l'immunité naturelle de quelques animaux vis-à-vis de certains agents infectieux est liée intimement à la température de leur sang. La grenouille — dont l'immunité vis-à-vis du charbon vous est connue — perd celle-ci p. ex. dans un milieu chaud. Je ne veux pas insister sur ces faits, qui ne ressortent pas du domaine spécial, sur lequel nous nous mouvons à cette heure, mais je ne puis passer sous silence une série de recherches toxicologiques, instituées dernièrement par le Dr. ZEEHUISEN, mon assistant, sur des pigeons. Ces animaux se distinguent, comme tous les oiseaux d'ailleurs, par une température du sang qui dépasse de 3—4° C. celle des mammifères. On leur attribue une immunité vis-à-vis de la morphine, et il était très intéressant de savoir si l'on pourrait leur enlever cette immunité, en variant leur température par la réfrigération ou le réchauffement du milieu extérieur. Constatons, en premier lieu, que cette immunité tant de fois relevée n'existe pas. Tant chez le mammifère que chez le pigeon la morphine se montre un poison narcotisant et convulsivant. Seulement pour déterminer ces effets chez le pigeon il faut des doses colossales. Il résulte en second lieu de ces expériences, qui furent étendues encore à l'étude des effets physiologiques de l'apomorphine et de la strychnine chez le même animal, et de leur variation par le changement de la température du sang, que l'on peut établir une différence nette entre les différents centres nerveux et leur trouble fonctionnel toxique en regard des variations de la température. Ainsi l'intensité de la réaction de la substance corticale du cerveau, qui se manifeste, après l'application de la morphine, par l'état narcotique; après celle de l'apomorphine, par des mouvements incoërcibles, des coups de bec réiterés, est très sensiblement diminuée tant par la réfrigération (jusqu'à 30° C.), que par une chaleur extérieure, qui élève la température jusqu'à 43° C. Au contraire la réaction du centre respiratoire, qui se manifeste par la dépression évidente du nombre des respirations après l'application de ces poisons, n'en est presque pas influencé. Si je mentionne déjà ces expériences intéressantes et laborieuses, qui ne sont pas publiées jusqu'ici*, c'est que je veux vous prémunir encore une fois contre la tendance de trop généraliser, c'est que

de 18.4° C., avant la pénétration du sang empoisonné, le coeur présentait 12 pulsations par minute; immédiatement après la pénetration, on en comptait 14 (strophantine 1:200.000). A la température de 7.5° C. il y avait ± 3 pulsations par minute avant la pénétration du sang intoxiqué dans le coeur; immédiatement après celle-ci, ± 4 pulsations par minute (strophantine 1: 50.000). A la température de 4° C. 2.2 pulsations par minute avant et 4.8 pulsations par minute directement après (strophantine 1: 28.570).

je ne saurais trop vous pénétrer à chaque pas que nous faisons de cette vérité physiologique: que même les organes les plus semblables restent des organes „sui generis", et que ce qui s'applique à l'un n'a pas de valeur pour l'autre, tant que la déduction n'a pas été contrôlée par l'induction.

Ne croyez pas, Messieurs, que ces faits, qui mettent en lumière les rapports entre la température du sang et l'action médicamenteuse, soient dépourvus d'intérêt pratique. Il arrive souvent aux médecins de prescrire des médicaments à des individus se trouvant momentanément dans des conditions anormales, parce que leurs organes ou leurs éléments physiologiques sont baignés par un sang plus chaud ou plus froid que dans les conditions ordinaires. Tout individu fébricitant, tout individu dont le sang est refroidi nous présente un état cellulaire dont les diverses parties ne se trouvent plus soumises à la température normale, qui est la plus avantageuse pour la vie et la fonction de ces parties; ainsi se crée un état de labilité ou de stabilité de l'équilibre moléculaire ou, si vous aimez mieux, une excitabilité différente de celle présentée par les éléments cellulaires à l'état normal. Pour obtenir l'effet toxique ou thérapeutique voulu avec une rapidité et une intensité déterminées, nous aurons donc à tenir compte de l'altération de l'excitabilité; sinon l'effet attendu pourra ne pas se produire, être trop grand ou trop petit. C'est ainsi que nous pouvons le mieux comprendre comment des doses même considérables d'un médicament, vis-à-vis desquelles à la température normale les éléments tissulaires réagissent avec une grande énergie, peuvent rester entièrement ou presque entièrement inactives quand ces éléments sont soumis à une base température. *L'immunité des cholériques dans le stade d'asphyxie du choléra*, de même que celle des animaux rendus asphyctiques par leur séjour dans un espace confiné, *vis-à-vis de certaines doses de quelques poisons*, dépend certainement en partie de *l'abaissement de la température* qui se manifeste dans ces états particuliers et passagers (Cfr. XII p. 157). Inversement, si la température est trop élevée, si nous avons affaire à un *fébricitant*, nous pourrons observer des *effets énergiques*, *dépassant même notre attente*, *en n'administrant que des doses très petites* d'un médicament donné, doses qui normalement sont entièrement inoffensives. Nous nous trouvons donc en présence d'une idiosyncrasie temporaire, qui doit vous mettre toujours sur vos gardes quand vous prescrivez certains médicaments héroïques à des fébricitants. A mesure que la température augmente, il pourra être nécessaire d'en diminuer les doses. L'existence de cette variété d'idiosyncrasie nous permet d'expliquer ces observations, à première vue merveilleuses et incompréhensibles, où l'on rapporte que des doses infiniment petites de certains

médicaments énergiques se sont montrées actives dans les circonstances mentionnées.

Pour revenir au côté théorique de la question, qui nous occupe, remarquons que l'étude, faite par le professeur RICHET, de l'influence de la température sur l'action médicamenteuse l'a amené à attirer l'attention sur l'analogie qui existe entre les processus moléculaires chimiques, dont les cellules sont le siège sous l'influence des médicaments, et ceux qui s'accomplissent lors de l'éthérification. Toute élévation de température favorise la réaction entre l'acide sulfurique, l'alcool et l'eau, au cours de ce phénomène. C'est le résultat auquel a abouti BERTHELOT en étudiant le processus de l'éthérification. D'après RICHET, les choses se passeraient de même pour l'action médicamenteuse. Je ne puis me rallier sans réserves à cette manière de voir. Mr. RICHET prétend que la rapidité, avec laquelle se manifeste l'action toxique, quand on fait varier la température et la dose, dépend beaucoup plus de la température que de la dose. Cela n'est vrai que lorsqu'on expérimente sur l'animal entier et qu'on applique cette conclusion à la terminaison fatale; le cas n'existe plus pour des organes isolés. Les expériences que nous avons rapportées démontrent, au contraire, que la rapidité avec laquelle se manifeste la réaction dépend beaucoup plus de la dose que de la température. Chacun de ces deux facteurs exerce donc son influence sur la rapidité et l'intensité de la réaction. Bien que dans l'éthérification la rapidité et l'intensité (quantité d'éther produite pendant l'unité de temps) du processus varient aussi bien avec les quantités d'alcool et d'acide sulfurique qu'avec la température, néanmoins la surface de contact entre l'acide sulfurique et l'alcool paraît avoir plus d'importance que les quantités employées. D'ailleurs l'éthérification est trop un processus „sui generis" pour qu'on puisse déduire de cette conformité plus que l'analogie ordinaire universellement connue, que présentent entre eux les différents processus chimiques.

Que l'analogie admise par RICHET soit justifiée ou non, l'étude de l'influence qu'exerce la température sur l'intensité de l'action médicamenteuse ne peut que nous fortifier dans notre opinion, que les processus chimiques moléculaires, par lesquels se manifeste l'action d'un médicament et qui s'accomplissent dans un milieu aussi riche en eau et présentant un état d'aggrégation aussi spécial que le protoplasme, se rapprochent le plus des processus dits catalytiques. Lors de la transformation du sucre de canne en sucre interverti sous l'influence de l'invertase, quand on fait varier la température et la quantité du ferment, on constate que chacun de ces deux facteurs est en état de modifier, dans des li-

mites déterminées, la rapidité et l'intensité avec lesquelles le processus s'accomplit. Il n'est plus possible de douter que ces processus ne puissent se produire dans une masse aussi colloïde et gélatineuse que le protoplasme avec la même rapidité que dans l'eau. Les expériences de REFORMATSKY sont démonstratives à cet égard. Il trouva en effet que la catalyse de l'acétate de méthyle sous l'influence de l'acide chlorhydrique se produit dans la gelée d'agar-agar avec une rapidité tout aussi grande que dans l'eau. D'ailleurs il n'est rien qui puisse a priori justifier ce doute pour quiconque est convaincu de l'importance de la diffusion et de la pression osmotique dans les processus chimiques, s'il ne perd pas de vue que les phénomènes de diffusion se passant dans des masses gelatineuses comme l'agar-agar ne diffèrent ni par leur rapidité, ni par leur intensité, de ceux qui s'accomplissent au sein de l'eau.

Maintenant que nous avons terminé nos considérations sur la pharmacothérapie générale, nous pourrions essayer à nouveau de *définir le médicament.* Nous pourrions dire que les médicaments sont des *substances chimiques introduites dans un but thérapeutique* dans l'organisme, où leur présence détermine dans les éléments organiques vivants, les organes et les appareils, des *modifications nutritives et fonctionnelles.* Le *réaction*, c'est-à-dire le résultat final de l'action réciproque, qu'exercent l'un sur l'autre l'agent chimique et l'élément organique, dépend toujours de *transformations moléculaires dont ces éléments sont le siège*, *celles-ci étant déterminées par l'affinité chimique que manifestent les médicaments vis-à-vis des éléments constituants spécifiques.* Ces transformations moléculaires vont de pair avec des phénomènes physiques, électriques et thermiques, et se manifestent ou bien par une *exagération ou une diminution temporaire des processus moléculaires normaux*, ou bien encore par une *altération moléculaire grossière et une désorganisation totale* des tissus, dans les cas où le protoplasme lui-même a été atteint.

QUINZIÈME CONFÉRENCE.

Ordonnances et art de prescrire.

Importance pour le médecin de l'art de prescrire. Signification, langue et forme de l'ordonnance. Préparation et délivrance des médicaments en poids et en volumes. Système métrique et décimal. Détails à observer quand on indique le mode d'emploi.

Méthodes de prescription homéopathique et dosimétrique.

Formes sous lesquelles les médicaments sont administrés d'après la pharmacopée.

1°. à l'état sec: espèces, poudre, pilule, granule, capsule, papier, ouate, bâtonnet.

2°. à l'état démi-mou, demi-solide: électuaire, extrait, savon, emplâtre, suppositoire, onguent, liniment.

3°. à l'état liquide: solution, vinaigre, eau aromatique, oxymel, alcoolat, sirop, teinture, vin, mixture, saturation, macération, infusion, décoction, émulsion.

Administration sous forme de vapeur (pas officinale): bains de vapeurs, fumigation, inhalation.

Messieurs. Avant de passer à la partie spéciale de la pharmacothérapie, arrêtons-nous d'abord quelques instants à la manière dont les médicaments sont prescrits par le médecin, aux formes sous lesquelles ils sont administrés, aux procédés qui servent à leur préparation, etc.

De nos jours, le jeune médecin se préoccupe assez peu de tous ces points qui sont d'une importance pratique pourtant considérable. *L'art de prescrire* (Arzneiverordnungslehre, ars formulas concinnandi) lui reste presque étranger, et tout ce qui concerne la préparation des médicaments lui semble à peine mériter l'attention. L'on observe encore — il est vrai — l'article de la loi exigeant que tout futur médecin prouve qu'il est capable de préparer et de délivrer des médicaments, mais on ne le fait qu'en protestant et sans conviction. Pour un grand nombre de médecins d'ailleurs, la pharmacopée reste un livre fermé, qu'ils ne connaissent pas pour l'avoir lu et étudié par eux-mêmes. C'est ce qui m'engage à insister sur certains points de l'art de prescrire et de l'art pharmaceutique un peu plus longuement que je ne devrais le faire à mon point de

vue; et je vous donne le conseil d'avoir dans votre bibliothèque un traité de l'art de prescrire.

Il est superflu de vous dire que la prescription d'après laquelle le pharmacien délivre des médicaments, et qni témoigne de l'habilité du médecin dans l'art de formuler, est *l'„ordonnance"* écrite par le médecin. L'ordonnance consiste simplement en une demande faite par écrit au pharmacien de donner une forme déterminée à des médicaments qu'on indique, de les préparer et de les délivrer. C'est ce qui explique pourquoi sur le papier destiné à l'ordonnance, en haut et à gauche, le médecin commence par écrire un R. Ce R signifie Recipe, c'est-à-dire prenez dans votre officine les médicaments suivants aux doses que je vais indiquer. Au début ce R, que les médecins romains barraient d'un trait oblique, ℞, avait la signification d'une invocation à Jupiter. On invoquait le plus puissant des dieux, afin qu'il donnât son appui à la tentative faite par le médecin pour secourir le malade. Ce qui le démontre, c'est, entre autres, le fait que les premiers médecins chrétiens ne mettaient pas la lettre R sur leurs ordonnances, ou bien qu'ils la remplaçaient par une croix ou un I. H. S. (in hoc signo).

Nous prescrivons encore toujours en *latin*, de même que les allemands et les anglais; je doute que nous en arrivions jamais, comme les Français, à rédiger nos ordonnances entièrement dans notre langue maternelle. Comme nous disons au pharmacien: prenez autant et autant de telle et telle substance, il va de soi que les substances mentionnées doivent être au génitif, et les quantités pondérales à l'accusatif. Conformément à la tradition et à l'idiome admis, nous n'écrivons pas: R. *grammata decem bromureti kalici*, mais bien: R *Bromureti kalici* grammata decem, ou bien en écrivant pour plus de facilité les quantités en chiffres: R. Bromureti kalici gram. 10.

On attachait autrefois une grande importance aux ordonnances, tant pour leur prescription que pour leur exécution. Celui qui se présentait devant la „gilde", la confrérie des pharmaciens, pour subir l'épreuve relative à la préparation des médicaments, devait — comme j'ai pu, par exemple, le vérifier pour Jacques Swammerdam, le frère de Jean Swammerdam, d'après des documents conservés dans les archives de notre ville — préparer une ordonnance très compliquée, dans laquelle entraient parfois une vingtaine de substances et même davantage — „Mausendreck und Coriander, alles durch einander" (assemblage de souris et coriandre, tout pêle-mêle).

Actuellement nous estimons beaucoup plus le „simplex veri sigillum de Boerhaave; nous prescrivons un peu moins d'ordonnances et aussi des ordonnances moins complexes que celles affectionnées par nos ancêtres ou même par nos prédécesseurs plus directs.

Dans les anciennes ordonnances on avait d'abord l'élément principal, la *base*; puis le médicament *adjuvant*, agissant dans le même sens que la base. Quand on craignait d'obtenir une action trop énergique des deux médicaments ainsi associés, on ajoutait un médicament antagonistique, le *correctif*, (corrigens actionis, corrigens virium) pour que l'organisme fût en état de résister au double assaut de la base et de l'adjuvant. Maintenant il s'agissait de donner à ces médicaments ainsi associés une forme déterminée (potion, pilules, poudres) et dans ce but on avait recours à une substance indifférente, appelée *véhicule* ou *excipient*, dans laquelle les médicaments précités étaient dissous ou avec laquelle ils étaient mélangés. Enfin, on ajoutait encore une ou plusieurs substances, *les correctifs du goût et de la couleur*, dans le but de rendre la saveur, l'odeur et l'aspect aussi agréables que possible.

Actuellement nous avons renoncé à un grand nombre d'ingrédients inutiles, et en général nous n'avons plus à considérer que: *a.* le principe actif, la base, à laquelle on ajoute dans certaines circonstances spéciales que je vous indiquerai plus tard, soit un adjuvant, soit un antagoniste; *b.* le véhicule et *c.* une substance destinée à masquer le goût. Cette dernière s'ajoute en vertu du précepte „jucunde".

Dans la plupart des pays civilisés, et en particulier aussi dans notre pays, on se sert du système *métrique* ou *décimal* pour désigner les quantités des médicaments qui doivent être délivrées. Les *divisions du gramme doivent être indiquées* sur l'ordonnance *en milligrammes.* C'est là un principe dont on a tenu compte pour la désignation des doses et des préparations dans notre nouvelle Pharmacopée. Depuis que la „Maatschappij ter bevordering der pharmacie in Nederland" (l'Association pour le progrès de la pharmacie dans les Pays-Bas) a invité par circulaire les médecins à se conformer à cette règle, je l'ai toujours strictement observée dans mes consultations, et j'espère que vous non plus vous ne vous en écarterez jamais. Laissons nos voisins allemands continuer à manoeuvrer avec des zéros et des virgules sur leurs ordonnances; laissons aussi nos collègues français désigner les fractions de gramme par les termes de déci-, centi- et milligrammes; l'expérience acquise dans les Pays-Bas a démontré qu'en désignant toutes les quantités sur l'ordonnance par des grammes et des milligrammes, on prévient des erreurs grossières, graves, et que cette manière d'annoter aide beaucoup le pharmacien et le médecin à se rappeler les doses maximales. 0,1 (décigramme) s'écrira donc 100 milligrammes; 0,01 (1 centigramme) s'écrira 10 milligrammes (mgr.), etc.

En Angleterre, en Russie et dans l'Amérique du Nord, on se sert encore des *anciens poids médicinaux*; pour être complet, je donne

ici les fractions ainsi que les signes cabalistiques par lesquels on les représente :

Une livre ℔ = 12 onces.
Une once ℥ = 8 drachmes.
Un drachme ʒ = 3 scrupules.
Un scrupule ℈ = 20 grains.
Un grain = 1 gr.

Pour réduire les poids médicinaux en poids décimaux il suffit de savoir qu'un grain vaut ± 65 milligrammes ; on déduit facilement de cette donnée toutes les autres valeurs.

Après avoir fait connaître au pharmacien par votre ordonnance quels médicaments il doit prendre dans son officine et quelle quantité il doit peser de chacun d'eux, il vous reste encore souvent à dire les manipulations qu'il doit faire subir aux substances que vous avez prescrites; il faudra lui dire, par exemple, s'il doit en faire une décoction, une infusion ou des pilules. Fréquemment, même très fréquemment, il vous suffira d'ajouter qu'il doit mêler les diverses substances, ce que l'on indique simplement par une lettre *m.* (misce) placée en tête d'une nouvelle ligne, en dessous des médicaments prescrits. Quand le pharmacien doit en faire des pilules, des poudres ou un onguent, on mettra un *f.* (fac ou fiat, fiant) à la suite. Que les médicaments aient oui ou non subi des manipulations spéciales, le pharmacien doit dans tous les cas délivrer les médicaments, après s'être conformé à la prescription. C'est ce qu'on indique par un *d* (da = donnez). En outre, le pharmacien doit indiquer sur la bouteille, la boîte de pilules, les poudres, etc., la manière dont le malade doit s'en servir; c'est ce dont vous le priez en mettant un *s* (signa = inscrivez), à la suite de duquel vous écrivez, le mode d'emploi : usage externe, usage interne; autant de cuillerées ou autant de pilules toutes les heures ou toutes les deux heures. Cette dernière partie de l'ordonnance sera écrite en hollandais afin que le malade puisse lire lui-même la manière dont il doit prendre les médicaments.

Quand le médicament est prescrit sous une *forme liquide*, le *mode d'emploi* est indiqué par le nombre de cuillerées ou de gouttes qui doivent être prises à un moment déterminé. Cette indication constitue, jusqu'à un certain point, une inconséquence; car nous prescrivons les médicaments en poids, et nous les faisons prendre par volume. Quand le poids spécifique du liquide médicamenteux est égal ou à peu près égal à celui de l'eau pure, l'inconséquence n'existe pas, et on peut considérer une *cuillerée à soupe comme équivalente à 15 grammes*, une *cuillerée à dessert à 8 grammes*, et une *cuillerée à café à 4 grammes.* Mais si le liquide a un poids spécifique différent de celui de l'eau, les volumes indiqués équivalent à des

quantités pondérales ou plus faibles ou plus considérables. On a eu recours à toutes espèces d'artifices dans le but d'éviter ces inconvénients. Les verres, où une graduation indique les quantités en poids, pas plus que les compte-gouttes, ne sont autre chose que des mesures volumétriques; il en est de même des petits vases coniques en verre, recommandés par le docteur AGHINA, de Hoorn. Cependant les inconvénients que nous venons d'indiquer ne présentent pas une grande importance, puisque, pour les médicaments héroïques, le médecin peut choisir une forme solide, qui permet un dosage rigoureux.

Un autre point, relatif à l'indication du mode d'emploi et sur lequel insiste le docteur AGHINA, mérite également de fixer notre attention. En prescrivant de prendre le médicament toutes les heures ou toutes les deux heures, etc., on laisse, jusqu'à un certain point, le malade libre de fixer lui-même le *nombre fois qu'il prendra le médicament dans la journée;* en effet, tel malade prendra son médicament dès la pointe du jour, tandis que tel autre ne commencera que beaucoup plus tard: celui-ci cessera tôt dans la soirée, celui-là ne cessera qu'à la nuit. En général il est donc préférable que le médecin indique le nombre de fois que le médicament doit être pris *dans la journée* et prévienne ainsi toute incertitude à ce sujet.

Avant de vous parler de notre *dispensation pharmaceutique*, c'est-à-dire de la forme sous laquelle les médicaments peuvent être administrés, je désire m'arrêter quelques instants à la manière dont les médecins homéopathes et dosimètres font leurs ordonnances. Dans les deux cas, la tâche du pharmaceute n'est guère difficile.

Pour posséder l'art de prescrire, les médecins homéopathes n'ont à connaître que les „Uressenzen" et les „Urtincturen" comme médicaments liquides, et les triturations et les globules comme médicaments solides. De nos jours, les médecins homéopathes ont une tendance à abandonner de plus en plus la doctrine de HAHNEMANN, en vertu de laquelle un médicament agirait sur l'organisme avec d'autant plus d'énergie, serait d'autant plus conforme au „similia similibus"[1], qu'il est administré sous une forme plus diluée, ou, selon son expression, qu'il est porté à une plus haute puissance (10 fois dilué = puissance décimale, 100 fois dilué = puissance centésimale). Cependant certaines pharmacies homéopathiques, telle que celle de SCHWABE à Leipzig, fournissent encore des médicaments à un état remarquablement dilué. Pour l'usage

[1] La devise de l'homéopathe est, comme vous vous le rappelez; „similia similibus" par opposition à celle des allopathes: „contraria contrariis".

interne, les homéopathes se servent de préférence d'une forme unique, celle de petites boules sucrées ou globules. On commence par broyer et mélanger intimement le médicament à administrer, qui souvent est totalement insoluble, avec du sucre de lait; la trituration ainsi obtenue est en même temps une dilution au 10me ou au 100me. Après que cette manipulation a été répétée un certain nombre de fois, la poudre est dissoute dans de l'alcool à 70°/$_0$ dans la proportion de 1 sur 10, puis ultérieurement dilué. Parfois on prépare des „Urtincturen" en additionnant des plantes médicinales desséchées et réduites en poudre fine, de 10 fois leur poids d'alcool, de manière à en préparer un extrait. Parfois encore on prépare des „Uressenzen" en broyant et en pressant les parties des plantes, dont on remplace le suc par l'extrait alcoolique de ces mêmes parties; ces „Uressenzen" servent à leur tour à préparer de nouvelles dilutions grâce à l'addition d'alcool à 70°/$_0$. Une fois qu'on a atteint la dilution désirée, on en asperge les „Streukügelchen", composés de sucre et d'amidon, qu'on délivre dans de très petits tubes (sur lesquels on peut lire, par exemple, Arnica 4 D = puissance décimale; Arsenicum 6 D etc.). Le malade doit dissoudre 4 à 10 de ces granules ou même davantage dans un verre d'eau, dont il prendra une cuillerée à soupe ou à café un certain nombre de fois par jour. Le granule ne renferme donc qu'une quantité infinitésimale du médicament. Quand j'entends des défenseurs de l'homéopathie soutenir que l'administration de doses infinitésimales n'est plus une des pierres angulaires sur lesquelles repose l'édifice de leur système thérapeutique, je cherche vainement à deviner pourquoi les médicaments homéopathiques sont *toujours et indistinctement* administrés sous ces mêmes formes.

Une seconde méthode très simple de prescrire les médicaments et qui — j'insiste sur le fait — n'a rien de commun avec l'homéopathie, est la méthode *dosimétrique*. Les partisans de cette méthode, surtout préconisée par BURGGRAEVE, ont pour principe de ne jamais administrer dans un but thérapeutique que des substances chimiquement pures et de n'employer que les principes actifs extraits des plantes médicinales. Ainsi, ils prescrivent la digitaline à la place des feuilles de digitale, l'émétine au lieu de la racine d'ipéca, etc... Les médicaments sont toujours administrés sous forme de *granules*, chacun d'eux renferme bien entendu une quantité exactement déterminée du médicament. Bien que la *dosimétrie* soit un système thérapeutique conséquent, à mon avis elle part de prémisses totalement fausses. En effet, nous avons tous les motifs pour croire qu'il ne faut pas abandonner ni dédaigner en haussant les épaules, la tradition de nos devanciers, qui, à une substance active déterminée, en joignaient une autre

agissant dans le même sens (adjuvant), ou qui, à côté d'un médicament énergique, ne manquaient jamais de prescrire son antagoniste ou au moins une substance déterminant des effets tout opposés. Il devient de plus en plus évident que grâce à la combinaison, à dose déterminée, de médicaments agissant dans le même sens, on obtient un effet thérapeutique que l'on chercherait vainement à produire par l'administration isolée des petites doses ainsi administrées (Cfr. XI p. 151). D'autre part, il paraît de moins en moins douteux que l'action nocive que peut exercer sur l'organisme une substance chimique simple, à action énergique, peut être réduite au minimum par l'administration simultanée d'une substance à effets opposés (Cfr. XIII p. 179), sans que l'action thérapeutique désirée en devienne moins marquée. Une étude faite dernièrement sous mes auspices par Mr. MOEREL sur l'action de l'acide salicylique de différente origine a contribué beaucoup à affermir les opinions que j'avais à ce sujet. Nous connaissons à l'heure qu'il est trois acides salicyliques, préparés d'une manière différente: l'acide salicylique obtenu, selon KOLBE, en faisant passer un courant d'acide carbonique sur le *phenol-natrium;* l'acide salicylique préparé selon HOOGEWERFF et v. DORP en partant de l'acide *anthranilique* (acide ortho-amidobenzoïque $C_6 H_4 \left\langle \begin{matrix} NH_2 \, (1) \\ COOH \, (2) \end{matrix} \right.$; et l'acide salicylique naturel, extrait du *Gualtheria procumbens.* Dans les expériences faites sur lui-même et sur les animaux, deux de ces acides se sont montrés parfaitement identiques, quant à leur action physiologique; le troisième, l'acide salicylique provenant de l'essence de Wintergreen s'est distingué des deux autres, comme l'avaient déjà entrevu CHARTERIS et MACLAGAN, par une action physiologique plus atténuée. Je dis de propos délibéré „attenuée", parceque l'acide salicylique naturel n'est jamais absolument pur à cause de quantités minimes d'ester méthylsalicylique (essence de Wintergreen), et parceque la présence de ces quantités minimes, qui à l'analyse physico-chimique n'apparaît que par une modification de la conductibilité électrolytique, suffit pour en affaiblir l'action. En regard de l'application thérapeutique, la substance chimique impure peut donc être préférable à la substance chimiquement pure.

Occupons-nous maintenant des formes sous lesquelles les médecins, qui ne sont ni homéopathes ni dosimètres, prescrivent habituellement leurs médicaments. Je n'ai pas besoin de vous rappeler que les médicaments inscrits dans la Pharmacopée néerlandaise peuvent être divisés en trois groupes: 1°. les *simples;* 2°. les *substances chimiques pures*; 3°. les *préparatians galéniques.* Je n'ai rien à vous dire à propos des premiers, mais à propos des substances chimiques pures je me permettrai de faire remarquer que la pureté

chimique parfaite de ces produits n'est pas garantie par les réactions d'identité et de pureté, qui sont décrites avec tant de soin dans notre codex. Elles ne garantissent la pureté chimique et l'identité qu'en ce sens que la substance donnant complètement les réactions exigées peut être considérée comme libre de ces impuretés, qui peuvent être découvertes facilement dans la pratique journalière de l'analyse chimique. C'est un secret de Polichinelle, que notre quinine soi-disant pure contient de la cinchonine, que notre atropine contient de l'hyoscyamine, etc. A l'égard de l'application thérapeutique, nous n'y voyons pas de mal; au contraire. Je ne voudrais donc rien changer à notre Pharmacopée sous ce rapport. Elle n'a pas insérée dans son cadre des substances héroïques comme l'aconitine, la digitaline, au sujet desquelles les toxicologistes des différents pays ne s'entendent pas encore, qui, nonobstant l'identité de nomenclature, représentent assez souvent, au grand détriment du malade, des produits divergents, tant au point de vue thérapeutique qu'au point de vue toxicologique. Les *préparations galéniques* constituent surtout l'apanage du pharmacien. Mais pour que le médecin ne soit pas exposé à commettre de graves erreurs, il faut qu'il soit familiarisé avec ces préparations pharmaceutiques. Aussi j'estime qu'il ne sera pas inutile d'attirer votre attention sur la forme, sous laquelle les préparations pharmaceutiques sont inscrites dans la pharmacopée et celle sous laquelle les médicaments sont délivrés. Les formes et les états qui doivent être pris en considération sont les suivants: I l'état solide ou sec, II l'état demi-solide ou demi-liquide, III l'état liquide, IV l'état de vapeurs.

I. Parmi les *substances sèches* il faut citer les *formes médicamenteuses solides* suivantes, destinées à *l'usage interne:*

1. *Species* (espèces); parties de plantes coupées très finement et mélangées, desséchées, ayant en outre subi parfois un traitement spécial. On en prépare un thé d'après le procédé ordinaire. Sous cette forme on trouve dans notre pharmacopée:

† Species amarae (espèces antifébriles).
† „ laxantes (espèces laxatives, thé St. Germain).
† „ pectorales (espèces pectorales).

Autrefois on cousait également ces „olle Kamellen" dans un petit sac (pulvinar) de gaze, qu'on appliquait, en le portant sur une partie enflammée (sacs à herbes).

La petite croix signifie, que la loi n'oblige pas le pharmacien à avoir ces médicaments en provision, mais que, s'il les a dans son officine, il faut que leur préparation et leur composition soient absolument conformes aux prescriptions légales.

2. *Pulveres* (poudres). Elles sont constituées par le médicament et par

d'autres substances qui, comme lui, ont été séchées, puis pilées et finement broyées. La finesse des poudres est réglée par les sept tamis de parchemin ou de toile à bluteau, indiqués par notre pharmacopée. Les poudres inscrites dans la pharmacopée sont les suivantes:

Pulvis aërophorus (poudre gazeuse).
† „ antiacidus (poudre antiacide).
† „ aromaticus (poudre aromatique).
„ gummosus (poudre de gomme composée).
„ liquiritiae compositus (poudre laxative).
„ opii compositus (poudre de Dower).

Quand on prescrit des poudres contenant des médicaments énergiques, il faudra ajouter au médicament une certaine quantité de sucre de canne, de sucre de lait, de saccharine, d'oléosaccharure (obtenu en mélangeant 1 goutte d'une huile essentielle quelconque avec 2 grammes de sucre de canne) ou d'une autre substance pulvérulente, en prenant soin de bien mélanger et de bien triturer le mélange. On fera préparer en une fois toute la quantité qui doit être délivrée et on la fera ensuite diviser en 10 ou 20 poudres, ou bien encore on prescrit la quantité à prendre en une fois et on prie le pharmacien de répéter cette préparation 10 ou 20 fois; par exemple:

℞ Hydrochloratis morphini mgr. 50 Sacchari albi gr. 5 m. f. pulv. n°. 10 d. s. 1 poudre le soir.	OU	℞ Hydrochloratis morphini mgr. 5 Sacchari albi mgr. 500 m. d. tales pulveres n°. 10. s. 1 poudre le soir.

En moyenne le poids d'une poudre destinée à l'usage interne est de 500 mgr.

3. *Trochisci* (pastilles). Elles rentrent jusqu'à un certain point dans la forme précédente. La gomme, le cacao, la racine et le jus de réglisse, etc., sont réduits en poudre, additionnés d'eau et mélangés au médicament; on leur donne la forme d'un petit gâteau, dont le poids est en moyenne de 1 gramme. Les pastilles suivantes sont officinales:

† Trochisci bicarbonatis natrici (chaque pastille renferme 200 mgr. de bicarbonate de soude).
† „ catechu (chacune contient 100 mgr. de catéchu).
† „ chloratis kalici (pastilles de Dethan, renfermant chacune 100 mgr. de chlorate de potasse).
† „ ferrati (pastilles de fer, renfermant chacune 100 mgr. de sel de fer).
† „ santonici (pastilles vermifuges, renfermant chacune 50 mgr. de santonine).
† „ chloreti ammonici (chaque pastille renferme 25 mgr. de chlorhydrate d'ammoniaque).
† „ ipecacuanhae (pastilles d'ipéca, chacune renferme 10 mgr. d'ipéca).

Les *tablettes*, qui sont des poudres transformées en pastilles par forte compression, ne sont pas officinales, mais elles sont très recommandables à cause de leur forme agréable. Les *rotulae* ou lo-

zenges des anglais se rapprochent des pastilles. Les pastilles de menthe en sont un exemple; de même que les *confectiones* et les *conservae*, elles appartiennent au groupe des friandises, des *cupediae*, et sont le mieux à leur place dans la boutique du pâtissier.

4. *Pilulae* (pilules; de pila = balle). Leur préparation est d'une importance réelle pour le pharmacien. On devra toujours ajouter au médicament l'une ou l'autre substance indifférente, une poudre végétale et un extrait épais (Pulv. liquiritiae, Extr. liquiritiae, Pulv. gentianae, Extr. gentianae, Glycérine-adraganthe = 1 partie de glycérine et 9 parties de gomme adraganthe, Sapo medicatus, etc.) ou bien quand il s'agit de médicaments facilement décomposables, on ajoutera du bolus alba (silicas aluminicus) ou de la terra silicica (silex farinosus). Ces mélanges se font en vue d'obtenir une masse pilulaire conglomérée qu'on roule et que finalement on divise en pilules. Avant d'être délivrées par le pharmacien, les pilules sont ou bien argentées (obduce argento foliato), ou bien, quand on est obligé de prescrire les médicaments sous une forme agréable, elles sont gélatinifiées ou dragéifiées (on les enduit d'une couche de gélatine liquide, ou encore d'une solution de saccharate d'amidon ou de mucilage de gomme arabique; on obtient ainsi les *dragées* qui ont une grande vogue en France), enfin on peut simplement les saupoudrer de poudre de lycopode ou de poudre de réglisse. D'une manière générale, une pilule ne peut jamais peser plus de 120 à 150 mgr.; des pilules plus volumineuses, de $^1/_2$ à 1 gramme sont cependant usitées, mais rarement, et désignées sous le nom de *bols;* elles ne sont pas mentionnées dans notre pharmacopée.

D'après la pharmacopée les pilules suivantes sont officinales:

Pilulae Blaudii (chaque pilule renferme 50 mgr. de carbonate ferreux).
„ iodeti ferrosi (pilules de Blancard; chacune renferme 50 mgr. d'iodure ferreux).
„ laxantes (pilules laxatives).
„ sulfat. chinii (pilules de quinine; chacune renferme 50 mgr. de sulfate de quinine).

La forme pilulaire convient parfaitement pour les substances dont le goût ou l'odeur sont désagréables, parce que les pilules peuvent s'avaler directement. La solubilité des pilules, dans les liquides de l'estomac, quoique assez considérable, est cependant plus faible que celle des poudres. Quand on désire qu'un médicament ne soit pas dissous dans l'estomac mais qu'il produise seulement ses effets une fois arrivé dans l'intestin, on lui donne la forme pilulaire et on entoure la pilule d'une enveloppe difficilement soluble. UNNA a recommandé dans ce but la *kératine*, substance qui forme la base du tissu corné et qui n'est pas officinale dans les Pays-Bas; vous savez que cette matière est insoluble dans la pepsine et l'acide chlorhydrique, et elle n'est dissoute qu'à son

arrivée dans l'intestin grêle. La kératinisation des pilules exige des manipulations assez compliquées; les *pilules kératinisées* n'ont d'ailleurs pas eu une grande vogue, car on peut atteindre d'une manière beaucoup plus simple le but qu'on se propose par leur emploi.

5. Une forme spéciale de pilules a été inscrite pour la première fois dans la troisième édition de notre pharmacopée. Ce sont les *granules* qui, à moins d'indication spéciale de la part du médecin, renferment chacune 1 mgr. du médicament et pèsent au maximum 50 mgr. Pour la préparation des granules, on se sert de lactose, de gomme arabique et de sirop simple. Ces petites pilules blanches et lisses que l'on saupoudre ensuite au moyen de sucre de lait présentent tout à fait l'aspect de granules dosimétriques.

6. Les *capsulae* (capsules) apparaissent également pour la première fois dans notre nouvelle pharmacopée, notamment sous forme de *capsulae gelatinosae*. Les *capsulae amylaceae* sont formées de deux morceaux d'hostie creusés entre lesquels on met le médicament sous forme de poudre; les plus connues sont les cachets LIMOUSIN. De même que les capsules de kératine (capsulae keratinatae), elles ne sont pas officinales. Les capsules ressemblent à de grandes pilules; leur emploi n'a d'autre but que de pouvoir administrer en quantité assez considérable des substances dont le goût et l'odeur sont désagréables, sans que ceux-ci soient perçus par le malade. Notre pharmacopée indique trois mélanges qui conviennent à la préparation des capsules. La gélatine en constitue toujours la base et selon qu'on y ajoute une proportion plus ou moins forte d'eau ou de glycérine, leur consistance sera plus ou moins dure et élastique. Les † *capsulae cum Balsamo copaivae*, qui doivent renfermer chacune 500 mgr. de baume de copahu sont les seules qui soient *officinales;* mais les capsules sont fréquemment employées pour l'administration d'huile de ricin, d'éther, d'essence de térébenthine. L'usage des perles gélatineuses, qui sont beaucoup plus petites que les capsules et qui s'avalent plus facilement, est fort répandu en France.

Toutes les formes médicamenteuses indiquées jusqu'ici sont destinées à l'usage interne. *Pour l'usage externe on emploie:*

7. *Chartae:* bandes ou morceaux de papier à filtrer ou de papier vélin, imprégnés d'un liquide quelconque, que l'on applique sur la peau après les avoir humectés ou qui sont destinés à être brûlés. Sont officinales dans notre pharmacopée:

† Charta antiasthmatica (papier antiasthmatique).
† „ epispastica (papier épispastique).
† „ sinapisata (papier sinapisé).

Les deux derniers servent à déterminer une excitation sur la peau, tandis que le premier développe son effet par la combustion des produits que le malade doit inhaler.

8. *Bacilli ou lapides* (crayons), constitués par un médicament ou un mélange de médicaments, auxquels on a donné la forme d'un bâtonnet, d'un crayon. Il n'y a que le *lapis infernalis* (nitrate d'argent), qui est officinal chez nous. On aime encore à donner cette forme à d'autres médicaments soit caustiques (chlorure de zinc), soit irritants (menthol, crayon-migraine).

Les formes médicamenteuses suivantes, destinées à l'usage externe, ne sont pas inscrites dans la pharmacopée néerlandaise: les cigarettes, officinales en Belgique et en Espagne; les *candelae*, petites bougies odorantes, dont l'usage est encore fort répandu en Sibérie et en Orient; enfin les *tiges de tupelo* (nyssa aquatica) ou de *laminaria*, qui jouissent de la propriété de se gonfler par imbibition et dont on se sert pour dilater des voies naturelles étroites.

D'autre part les nouveaux objets de pansement, qui à mon avis ne sont pas des substances pharmaceutiques, ont réussi à prendre place dans la pharmacopée, sinon par droit de naissance, au moins par droit de conquête. Ce sont:

9. Le *gossypium* (ouate) et la *tela* (gaze).

Notre pharmacopée entend par ouate l'ouate de cellulose, dont le pouvoir absorbant, selon les expériences de MULLER, est supérieur à celui de l'ouate de bois, à celui de la charpie, de la jute etc. Par tela (gaze) elle entend la gaze hydrophile (mull), un tissu provenant du coton.

Les ouates suivantes sont officinales;

† Gossypium depuratum: ouate.
† „ c. chloreto ferrico: ouate hémostatique; 25 p. de chlorure ferrique sur 100 p. d'ouate.
† „ c. iodo (ouate iodée): 10 p. d'iode sur 100 p. d'ouate.
† „ c. iodoformo: 5 p. d'iodoforme sur 100 p. d'ouate.
† „ c. phenolo: 2 p. d'acide phénique sur 100 p. d'ouate.
† „ c. chloreto hydrargyrico: 0,250 p. de sublimé sur 100 p. d'ouate.

Les gazes suivantes sont officinales:

† Tela = gaze.
† „ c. iodoformo: gaze à l'iodoforme; 5 p. d'iodoforme sur 100 p. de gaze.
† „ c. phenolo: gaze au phénol; 2 p. d'acide phénique „ 100 „ „ „
† „ c. chloreto hydrargyrico: gaze au sublimé; 0,250 p. de sublimé sur 100 p. de gaze.

Nous arrivons maintenant aux *médicaments*, que l'on emploie et que l'on délivre sous la forme demi-solide ou demi-molle. Nous parlerons en même temps des préparations inscrites dans notre pharmacopée qui présentent cette consistance. Parmi les médicaments compris dans ce groupe et réservés à l'usage interne, signalons les:

1. *Electuaria* (électuaires) composés de sirop et de substances solides, dont on fait un mélange intime. Sont officinaux:

† Electuarium catechu (conserve de cachou): 100 gr. renferment 500 mgr. de poudre d'opium.
„ sennae compositum (conserve de séné ou de prunes).

2. *Extracta* (extraits), une des formes médicamenteuses les plus usitées. Ils renferment les divers principes actifs des plantes, extraits par l'eau, l'alcool ou l'éther. Suivant qu'on aura fait évaporer plus ou moins le dissolvant, leur consistance sera plus ou moins épaisse et peut même être entièrement solide. D'après notre pharmacopée, les extraits narcotiques peuvent se trouver dans l'officine du pharmacien en partie sous forme de poudre. Pour préparer celle-ci, on recommande de mélanger l'extrait avec du sucre dans des proportions telles que 3 parties du mélange correspondent à 1 partie d'extrait; ce mélange est desséché à une température ne dépassant pas 60° C. Je vous mets ici sous les yeux un tableau où vous trouverez les divers extraits inscrits dans notre pharmacopée, ainsi que quelques-unes de leurs propriétés, qu'il importe au médecin de connaître.

Tableau des Extraits.

A. Extracta aquosa.

Solubles dans l'eau.

Clairs.	Troubles.
Aloës.	† *Cascarillae.*
Cardui Benedicti.	† *Centaurii.*
† *Frangulae.*	*Liquiritiae.*
Gentianae.	*Quassiae.*
Graminis.	
Opii (18°/₀ de morphine).	
Ratanhiae.	
Taraxaci.	
Trifolii fibrini.	

B. Extracta spirituosa.

solubles dans l'eau en tout ou en partie.	insoluble dans l'eau.
Aconiti.	*Cannabis.*
Belladonnae.	
† *Columbae.*	
Chinae (9 à 11°/₀ d'alcaloïdes).	
Chinae liquidum (4—4°/₀).	
† *Colocynthidis.*	
† *Conii.*	
† *Granati.*	
† *Helenii.*	
† *Hydrastis canadensis.*	
Hyoscyami.	
Physostigmatis.	
Rhei.	
Secalis cornuti.	
Strychni (15°/₀ d'alcaloïdes).	

C. Extracta aetherea.

insoluble dans l'eau.

Filicis maris.

Une forme particulière des extraits est formée par les Robs, Roobs, ou Robbs. Ce sont des extraits d'une consistance de miel ou de gelée, obtenus avec du suc de fruits, qui dans plusieurs pharmacopées sont inscrits sous le nom d'„extractum" ou de „succus inspissatus", mais qui dans la nôtre se trouvent encore sous le nom arabique de Rob. Sont officinaux:

Rob juniperi (suc de baies de genièvre broyées et sucre evaporés).
Rob sambuci (suc de baies de sureau et sucre évaporés).

De tous les extraits celui de seigle ergoté seul trouve des applications externes.

La forme médicamenteuse demi-liquide suivante sert à la fois pour l'usage interne et externe:

3. *Sapones* (savons), sels alcalins d'acides gras. Sont officinaux:

† Sapo kalinus (savon de potasse).
„ medicatus (savon médicinal, savon de soude).
„ aromaticus (baume opodeldoch).

Le savon médicinal s'emploie seul pour l'usage interne; tandis que les autres savons, de même que les formes médicamenteuses demi-molles qui vont suivre, sont *exclusivement* réservées pour l'usage externe.

4. *Emplastra* (emplâtres), surtout constitués par des sels de plomb d'acides gras. Sont officinaux:

Emplastrum adhaesivum (emplâtre agglutinatif).
„ aromaticum.
„ cantharidum (vésicatoire).
„ gummosum.
„ hydrargyri.
„ oxydi plumbi.

A la suite des emplâtres, il faut encore citer le *collodium* (collodion), solution de coton-poudre dans l'éther, qui laisse par évaporation une petite pellicule transparente qui se rétracte, et le *collodium elasticum* (collodion élastique), obtenu en mélangeant du collodion avec de l'huile de ricin, et donnant par dessication une pellicule moins sujette à se fendiller, mais qui d'un autre côté ne se rétracte pas.

5. *Suppositoria* (suppositoires), masses coniques demi-molles, destinées à être introduites dans le vagin ou dans le rectum. Ils sont composés d'un excipient (90 p. de beurre de cacao et 10 p. de pommade) qui fond à la température du corps et auquel le médicament est mélangé.

La *cereola medicata* ou *bougie* est une forme médicamenteuse analogue au suppositoire, mais n'est pas inscrite dans notre pharmacopée. Elle est destinée à être introduite dans l'urètre de l'homme et fond à la température du corps. Ainsi, on a recommandé les bougies au salol, à la résorcine, à la thalline et surtout *l'anthrophore à la thalline*, dans laquelle la masse médicamenteuse fondue adhère à un fil qu'on retire ultérieurement de l'urètre.

5. *Unguenta* (onguents). Ils forment encore toujours une part importante des médicaments employés en application externe. D'après notre pharmacopée, on emploie pour la confection des onguents l'axonge, la cire jaune, l'huile d'olive, la résine, le spermaceti, la glycérine, la vaseline.

Parmi les nouvelles matières grasses recommandées dans ces dernières années pour la préparation des onguents: la vaseline, la lanoline (suint de mouton), la molline (graisse renfermant un excès de savons), résorbine (huile d'amandes douces avec gélatine et savon), vasogène (vaseline impregnée d'oxygène), notre pharmacopée n'a pris que la première. La vaseline est un mélange d'hydrocarbures dont la constitution chimique se rapproche de celle de la paraffine liquide (pétrovaseline); on l'obtient dans la préparation du pétrole. Elle est inscrite dans la pharmacopée sous forme de vaseline impure, *vaselinum flavum*, et de vaseline purifiée, *vaselinum album*. La *paraffine*, sous forme liquide et solide, est également signalée dans la pharmacopée. Celle-ci cependant ne prescrit qu'une seule pommade à base de vaseline. Les onguents suivants sont officinaux:

I. *A l'axonge*, *etc.*

† Unguentum acidi borici (1: 10).
† " carbonatis plumbici (1: 5).
† " " " camphorati (1: 20).
† " chloreti hydrargyrico-ammonici (1: 10, onguent au précipité blanc).
† " Elemi (3: 10).
" hydrargyri (1: 4, onguent napolitain).
† " oxydi cupri (1: 10).
† " oxydi hydrargyrici (1: 10, onguent au précipité rouge).
† " oxydi zinci (1: 10).
† " sulphur. compositum (ungt. ad scabiem).
† " tartratis kalici stibici (1: 5, ungt. Autenriethii).

II. *A l'huile d'olive*, *à la cire*, *etc.*

Unguentum simplex.
† " acetatis plumbici basici (1: 12).
† " diachylon Hebrae.
† " iodeti kalici (1: 10).
† " leniens (cold cream).
† " mezerei (onguent de Garou).
† " picis (ungt. basilicum).
† " terebinthinaceum.

III. *A la vaseline purifiée.*

† Ungt. oxydi hydrargyrici flavi (1: 20).

IV. *A la glycérine.*

† Glycerinum cum amylo (glycérolé d'amidon).
† „ „ tragacantha.

Les onguents demi-liquides, les *linimenta* (liniments), se rapprochent de la forme liquide, car ils sont constitués par le mélange d'huile d'olive avec des substances liquides. Un seul liniment est officinal, c'est le † *linimentum ammoniae* ou *volatile* (liniment ammoniacal volatil).

Nous arrivons maintenant aux médicaments délivrés et employés sous *la forme liquide*. A ce groupe appartiennent:

1. *Solutiones* (solutions), préparées en mélangeant des liquides ou en dissolvant une substance déterminée dans l'eau distillée ou dans l'alcool. Les préparations inscrites dans la pharmacopée néerlandaise comme solutions sont les suivantes:

I. *Pour l'usage interne.*

† Solutio acetatis ammonici (esprit de Minderer).
„ ammoniae spirituosa anisata (liqueur ammoniacale anisée).
„ arseniitis kalici composita (1 % d'acide arsénieux, liqueur de Fowler).
† „ ferri albuminata (1/4 % d'oxyde ferrique).
† „ nitroglycerini (1 % de nitroglycérine).
† „ pyrophosphatis natrico-ferrici (0,114—0,119 % de fer, solution de Leras).

II. *Pour l'usage externe.*

Solutio acetatis plumbici basici (18 % Pb.).
„ camphorata spirituosa (1: 10, alcool camphré).
„ hydratis calcici (eau de chaux).

III. *Pour l'usage interne et externe.*

Solutio chloreti ferrici (14.5—15.5 Fe).
† „ chlorii (3,39 % Cl).
† „ iodii spirituosa (1: 12,5, teinture d'iode).

Parmi les autres préparations liquides officinales que l'on peut considérer comme des solutions, je citerai:

a) Aceta (vinaigres), obtenus en faisant macérer des simples avec de l'acide acétique et de l'alcool. Sont officinaux:

† Acetum digitalis (1: 10).
† „ scillae (1: 100).

b) Aqu[illegible]*ticae* (eaux aromatiques), obtenues par la distilla-
[illegible]nes, ou bien par l'addition d'alcool
[illegible] officinales:

Mélanges.	Produits de distillation.
† Aqua aurantiorum.	Aqua cinnamomi.
† „ citri.	„ laurocerasi (1: 1000 CYH).
„ foeniculi.	
„ menthae piperitae.	
† „ rosarum.	

La pharmacopée néerlandaise signale encore parmi les „aquae“:

† Aqua Picis (5: 100).
„ Plumbi (1 p. sol. d'acétate basique de plomb sur 20 p. d'eau; eau de Goulard),

qui sont de simples solutions dans l'eau et † *Aq. phagedaenica* (mélange de sublimé et d'hydroxyde de calcium).

c. Oxymel (oxymels), mélanges d'une solution de sucre ou de miel avec du vinaigre (acide acétique dilué). Sont officinaux:

† Oxymel simplex.
† „ scillae.

d. Spiritus, obtenus en mélangeant de l'alcool et de l'eau avec une huile éthérée ou bien en faisant macérer des simples pendant 24 heures avec de l'eau et de l'alcool.

Mélanges:	*Produits de macération:*
† Spiritus citri.	Spiritus aromaticus.
† „ lavandulae.	† „ cinnamomi.
† „ saponatus.	„ cochleariae.

e. Sirupi (sirops), préparés en dissolvant du sucre dans des extraits clairs ou dans des sucs de plantes, ou bien en mélangeant du sirop avec d'autres solutions. Sont officinaux:

Mélanges:

Sirupus iodeti ferrosi (5%).
† „ ipecacuanhae (1: 200).
† „ opiatus (1: 200).
† „ diacodii (mélange de sirop d'althée et de sirop de pavot).

Solution de sucre dans un extrait végétal:

Sirupus althaeae.
„ aurantiorum.
† „ cinnamomi.
† „ frangulae.
† „ liquiritiae.
„ papaveris.
„ rhei.
„ rhoeados.
„ rubi idaei.
„ sennae.

f. Tincturae (teintures), obtenues en f
8 jours dans l'alcool des substances d

duites en poudre, ou bien en mélangeant certaines substances à l'alcool. Sont officinaux:

Mélanges:

† Tinct. acetatis ferri aetherea.

„ nervina Bestucheffii (1,45 à 1,55 % de fer).

† „ aloës composita.

† „ chinae composita.

„ strychni (1 extr. strychni : 100).

Produits de macération (1: 5).

† Tinct. aloës.

„ asae foetidae.

† „ aurantiorum.

† „ benzoës.

† „ catechu.

„ chinae.

† „ cinnamomi.

† „ eucalypti.

† „ gallarum.

† „ gentianae.

„ myrrhae.

† „ quassiae.

† „ ratanhiae.

„ secalis cornuti.

† „ succini.

„ valerianae.

Macérés (1 : 10).

Tinct. acida aromatica.

† „ arnicae.

„ cantharidum.

† „ castorei.

† „ colchici.

† „ croci.

„ digitalis.

† „ gelsemii.

„ ipecacuanhae.

† „ lobeliae.

„ moschi (1:50).

„ opii.

La „teinture" de rhubarbe n'est pas une teinture; c'est un mélange d'extrait de rhubarbe, de carbonate de soude et d'eau de canelle. La „teinture de cydoniate de fer" ne renferme non plus de l'alcool.

g. Vina (vins), préparés en faisant macérer pendant 8 jours des substances, découpées en pièces ou réduites en poudres, dans du vin de Malaga (et de l'alcool dilué), ou bien en mélangeant certaines [illegible] à du vin:

Mélanges:

[illegible]num stibiatum (1 tartre émétique sur 250).

tartratis kalico-ferrici (1 % de fer).

Macérés:

Vinum amarum.
† „ chinae (1 : 50).
„ colchici.
„ ipecacuanhae (1 : 10).
„ opii aromaticum (laud. liq. Sydenhami 1 : 10; morphine 0,9—1%).

Telles sont les préparations galéniques liquides inscrites dans notre pharmacopée. Quand elles renferment des médicaments énergiques, on les prescrit par gouttes, sinon on les prescrit par grammes. En outre, le médecin peut *encore prescrire sous la forme liquide tous les médicaments solubles.* On désigne ces préparations sous le nom de *solutions* ou *mixtures*; cette dernière désignation s'applique plus particulièrement aux préparations liquides destinées à *l'usage interne* et renfermant un ou plusieurs médicaments en solution. Parmi les formes médicamenteuses *liquides* destinées à *l'usage externe*, je citerai entre autres: le *gargarisme*, *l'épithème*, la *lotion*, le *collyre*, *l'injection hypodermique* et le *lavement.*

2. Les *mixturae agitandae*, suspensions, doivent également être rangées parmi les formes médicamenteuses liquides. Elles renferment *en suspension des substances insolubles dans l'eau*, telles que la rhubarbe ou la magnésie par exemple, qui, par le repos, se déposent sur le fond de la bouteille sous forme d'une poudre. Avant d'en faire usage on devra donc les agiter, pour que la poudre soit suspendue dans le liquide et soit également ingérée.

3. *Saturatio*, forme médicamenteuse liquide spéciale, contenant un *carbonate alcalin saturé par un acide.* Une seule de ces préparations est officinale, c'est la *potion de* Rivière, où la saturation est faite au moyen d'acide citrique.

4. Les *macérations*, *infusions* et *décoctions* sont des *formes médicamenteuses liquides préparees au moyen de substances solides* soumises pendant quelque temps à l'action de l'eau pour en extraire les principes actifs. Quand l'extraction se fait à la température ordinaire, le produit obtenu après filtration s'appelle *macération.* Se fait-elle en versant de l'eau à 90°—98° C. sur des substances solides finement divisées, on obtiendra une *infusion.* Enfin quand les substances en question sont bouillies avec l'eau, on obtient une *décoction.* Entre ces trois variétés il y a évidemment des transitions; de là vient qu'on distingue encore les *macéro-décoctés*, les *infuso-décoctés* et les *décocto-infusés.*

D'après les indications de notre pharmacopée, dans les cas où la proportion n'est pas indiquée pour les infusions et les décocti[illegible] on emploiera 10 p. de la substance pour en préparer 100 collature. Il n'est fait d'exception que pour les infusés et [illegible] coctés suivants:

Infusum digitalis (500 mgr. sur 100).
„ ipecacuanhae (500 mgr. sur 100).
„ arnicae (4 gr. sur 100).
„ sennae (4 gr. sur 100).

Decoctum carrageen (1 gr. 500 mgr. sur 100).
„ lini (3 gr. sur 100).
„ corticis chinae (6 gr. sur 100).
„ lichenis Islandici (6 gr. sur 100).
„ hordei (8 gr. sur 100).

Les infusions suivantes sont officinales:

† Inf. hyoscyami oleosum = huile de jusquiame (obtenue par le mélange d'une macération de jusquiame et d'alcool avec l'huile d'olive).
† Inf. sennae compositum (eau laxative de Vienne; véritable infusion).

La seule décoction officinale est la suivante:

† Decoct. cornis servi compositum (Decoct. alb. Sydenhami, véritable décoction).

5. *L'émulsion* est un liquide opaque, d'apparence laiteuse, dans lequel une huile ou une substance résineuse se trouve réduite à un état de division extrême, grâce à l'addition d'une substance mucilagineuse. Celle-ci est en général la gomme arabique; cependant récemment VAN ASPEREN a fixé l'attention sur les avantages qu'on peut retirer des sels d'acides gras, par exemple du savon de potasse, dans la préparation des émulsions.

Notre pharmacopée ne donne aucune indication au sujet des *lavements*, pour lesquels on peut se servir de décoctions, infusions, solutions, mixtures, émulsions; elle ne parle pas davantage de la préparation des *bains* médicamenteux.

Les médicaments administrés sous forme de vapeurs ne sont pas non plus mentionnés dans la pharmacopée néerlandaise. Il importe de signaler à ce propos le *bain de vapeur*, qui est plutôt du domaine de l'hydrothérapie; les *fumigations*, encore employées parfois en Angleterre et en Amérique, et consistant à brûler des substances volatiles dans la chambre où séjourne le malade, les *bains de gaz* (Franzensbad, etc.) consistant à faire venir de l'acide carbonique gazeux au contact des parties decouvertes de la peau. Pour terminer, signalons encore que dans l'anesthésie par le *chloroforme* et *l'éther*, ces médicaments sont absorbés à l'état gazeux; que *l'oxyde azoteux* s'emploie sous forme de gaz; enfin, que dans les *inhalations*, la vapeur d'eau qui est chargée de substances médicamenteuses dissoutes et finement pulvérisées, arrive elle-même dans les voies respiratoires.

SEIZIÈME CONFÉRENCE

Classification des médicaments. Schéma pharmacothérapeutique.

Nécessité d'une classification systématique.
Systèmes de classification basés sur la thérapeutique, sur l'histoire naturelle (Lauder Brunton, Husemann) sur la physiologie (Bence Jones, Rabuteau, Cantani), sur la chimie et la physiologie (Buchheim, Schmiedeberg, Nothnagel et Rossbach, Penzoldt).
Schéma pharmacothérapeutique.

Avant de songer à aborder l'étude de la pharmacothérapie spéciale, il faut commencer par classer suivant un certain ordre les nombreux — très nombreux même devons-nous dire — médicaments et substances chimiques que le médecin a actuellement à sa disposition. Comment convient-il de classer ces médicaments? Comme toute oeuvre systématique, celle-ci présente des difficultés particulières, qu'il ne peut être question d'éviter, comme dans la pharmacopée par exemple, en disposant simplement les substances par ordre alphabétique et en s'abstenant ainsi de toute classification. Une classification méthodique est indispensable, si nous ne voulons pas être condamnés au labeur de Sisyphe. Les systèmes que l'on a proposés pour classer les médicaments sont basés ou bien sur leurs propriétés *thérapeutiques*, ou bien sur leurs propriétés *naturelles*, ou bien encore sur leurs propriétés *physiologiques*.

La classification des médicaments d'après leurs propriétés *thérapeutiques* a été le plus souvent adoptée et elle a pour elle l'ancienneté et la tradition. Mais la lumière vive que la physiologie et l'étude de l'action physiologique des médicaments ont jeté sur la pharmacothérapie nous amène à ne plus nous contenter de ces anciens [illegible] compte des relations réciproques [illegible] de l'organisme, [illegible] toniques, [illegible] compte [illegible] le médecin

pour le biologiste moderne un point dont la connaissance prime toutes les autres.

On ne peut reprocher les mêmes défauts au système qui prend pour base *l'histoire naturelle*, et qui ne tient compte ni des propriétés physiologiques, ni des indications thérapeutiques. Mais c'est évidemment un „*testimonium paupertatis*", que de vouloir classer ainsi les médicaments, d'après la place qu'ils occupent dans le système naturel, en substances chimiques inorganiques et organiques, de vouloir les diviser en substances d'origine végétale et d'origine animale. En procédant ainsi, on sépare des substances qui appartiennent au même groupe au point de vue pharmacothérapeutique, tandis qu'on en réunit d'autres dont un abîme sépare l'action physiologique et thérapeutique. Ce système de classification n'est plus employé que par LAUDER BRUNTON, et par HUSEMANN dans les „VIRCHOW's u. HIRSCH's Jahresberichte" où ce dernier publie annuellement une revue des progrès les plus récents accomplis dans le domaine de la thérapeutique. Seulement, dans la partie générale de son beau livre, LAUDER BRUNTON a tellement insisté sur l'action physiologique des médicaments, qu'il n'y a pas de mal à cette classification dans la partie spéciale; d'autre part, il est tout naturel qu'on adopte dans une revue annuelle la classification qui paraît la plus pratique. Dans un traité de pharmacothérapie spéciale, ce système d'ailleurs ne peut être d'aucune utilité. Il considère, en effet, les médicaments simplement en tant que produits naturels et fait injustement supposer que ni la connaissance de l'action physiologique ni celle de l'effet thérapeutique ne sont suffisamment complètes pour permettre d'établir une classification systématique basée sur les propriétés pharmacothérapeutiques.

Les systèmes qui sont le plus faits pour nous plaire sont naturellement ceux qui classent les médicaments d'après leur *action physiologique*, c'est-à-dire d'après les effets qu'ils déterminent chez l'homme et les animaux à l'état de santé Ils partent de ce principe parfaitement juste que la connaissance de l'action physiologique est le fil d'ariane qui doit rationnellement nous guider dans le labyrinthe des médicaments. Mais en établissant une classification exclusivement basée sur ces propriétés physiologiques, on perd de vue deux faits importants. D'abord, on oublie que cette action physiologique nous est incomplètement connue, dans certains détails tout au moins, pour plusieurs médicaments. Il est
[illegible] ue l'expérimentation pourra compléter nos connaissances
[illegible] ordre d'idées. Mais le second fait est plus important:
[illegible] ance de nos connaissances dans le domaine patholo-
[illegible] naissances étaient plus étendues, si nous pouvions

en toute circonstance étudier les états pathologiques particuliers jusque dans leurs moindres détails, il nous serait possible, grâce à la connaissance parfaite de l'action physiologique des médicament, de prescrire exactement le médicament à administrer ainsi que la dose appropriée. Cette lacune dans la connaissance des états pathologiques nous explique surtout pourquoi, dans l'administration de certains médicaments les plus dignes de confiance, la cause de l'action médicamenteuse nous échappe entièrement. Personne n'aurait jamais pu déduire de l'action physiologique de la quinine, en tenant compte de la nature de la malaria, l'action spécifique que ce médicament exerce sur la maladie en question, si cette action spécifique ne nous avait pas été démontrée par une autre voie. L'action favorable du salicylate de soude dans le rhumatisme articulaire aigu, celle de l'iode et du mercure dans la syphilis, sont également des découvertes empiriques, que ni la connaissance de l'action physiologique de ces médicaments, ni celle de la nature de ces maladies n'auraient jamais pu faire prévoir. C'est l'expérience acquise au lit du malade, et elle seule, qui a démontré la valeur de ces médicaments dans les affections mentionnées.

Au point de vue thérapeutique, une classification basée exclusivement sur les propriétés physiologiques ne pourra jamais rendre de grands services. Mais les systèmes physiologiques, qui ont été proposés, présentent encore certains autres défauts qui vous apparaîtront avec la plus grande évidence quand je les examinerai devant vous chacun en particulier.

La classification physiologique la plus simple est celle de Bence Jones, adoptée également et répandue par Köhler. Conformément à la théorie de l'rritabilité de Brown, Bence Jones admet que toutes les substances chimiques arrivant dans l'organisme *augmentent ou diminuent l'intensité des échanges organiuqes.* Ces prémises ne sont rien moins que démontrées, et il existe und grand nombre de médicaments qui ne modifient pas les échanges organiques. Si j'ajoute que la théorie de Brown au sujet de l'irritabilité n'est plus admise, vous comprendrez facilement que le système de Bence Jones n'a plus guère qu'une importance historique.

Un savant français de grand mérite, Rabuteau, est encore allé plus loin que Bence Jones. Il admettait, à côté des *modificateurs de la nutrition*, des *modificateurs de l'innervation*, de la *motilité*, de la *sécrétion* et de *l'excrétion*, et en outre une série de substances à *action purement locale* ou *mécanique.* Mais ce système de classification est basé également sur de nombreuses hypothèses toutes gratuites.

La classification de Cantani a un plus haut intérêt, tant à

cause du rang qu'occupe son auteur dans la science, qu'à cause de l'esprit qui se dégage de ce système. Il subdivise les médicaments et deux groupes; dans le premier il range toutes les *substances étrangères à l'organisme;* dans le second, toutes celles qui sont *identiques aux éléments constituants normaux* de l'organisme. Parmi ces dernières, il faut citer les substances nutritives: l'oxygène, l'eau, les sels de sodium et de potassium, les préparations ferrugineuses, l'albumine, les graisses, les huiles, les substances amylacées et le sucre. Il distingue dans cette seconde classe des médicaments *restaurateurs* et des médicaments *respiratoires.* Dans la première classe, qui renferme des médicaments très nombreux, CANTANI distingue trois groupes suivant que ces médicaments agissent sur la *vie de relation*, sur la *vie de nutrition* ou bien simultanément sur les *deux.* Malgré sa base physiologique, cette classification ne présente qu'une importance secondaire pour le médecin praticien. Elle ne lui trace que bien rarement la voie à suivre et, en outre, elle donne parfois lieu à des inconséquences. Ainsi, parmi les médicaments agissant sur les fonctions de la vie animale, on trouve des substances comme la digitale, qui exercent leur influence sur les fonctions de la vie végétative, et qui, comme telles, devraient être classées dans le second groupe.

Dans les systèmes physiologiques mentionnés jusqu'ici, le médecin trouve encore quelques indications relativement aux organes ou appareils dont la fonction est modifiée par un médicament déterminé. Dans la classification de BUCHHEIM, ces indications ne sont fournies que d'une manière accessoire. Elle est purement pharmacologique, ou si vous aimez mieux, *chimico-physiologique.* BUCHHEIM divise les médicaments en plusieurs groupes plus ou moins importants, dont chacun comprend des médicaments présentant une constitution chimique ou une action physiologique analogue. Grâce aux savants pharmacologues allemands, ce système a été de plus en plus simplifié et perfectionné. Alors qu'autrefois BUCHHEIM distinguait un grand nombre de groupes, SCHMIEDEBERG classe actuellement les médicaments en sept grands groupes: 1. les *poisons nerveux et musculaires;* 2. les *combinaisons organiques* qui éveillent et excitent la nutrition; 3. l'*eau* et les *solutions salines;* 4. les *caustiques chimiques;* 5. les *métaux lourds;* 6. les *ferments et les aliments;* 7. les médicaments à *action mécanique et physique.*

Malgré toute l'estime que j'ai pour ce système (qui a été suivi encore dans le livre si bien connu de NOTHNAGEL et ROSSBACH), et pour l'esprit scientifique dont il témoigne, il me paraît cependant peu recommandable pour le futur praticien. Cette classification satisfait le biologiste, le pharmacologue, mais non le thérapeute. La science que pratique ce dernier a subi une évolution empiriq

faut tenir compte si on veut lui donner un guide qui puisse le conduire sûrement au but. Le médecin désire connaître l'arsenal thérapeutique, où il pourra chercher les armes qui lui sont nécessaires pour combattre les processus morbides; il ne peut se contenter d'une classification qui ne tient pas suffisamment compte, ou même qui ne tient pas compte du tout, du but en vue duquel ces armes ont été employées et le sont encore aujourd'hui.

C'est pourquoi, Messieurs, je me permettrai d'exposer devant vous une classification que j'ai toujours suivie depuis que j'ai l'honneur d'enseigner la pharmacothérapie dans cette enceinte et qui ressemble sous plus d'un rapport au système, proposé par le Prof. Husemann, de Göttingue. En première ligne, je crois qu'il faut toujours tenir compte du *but que poursuit le médecin en administrant les médicaments*, mais, à côté de cela, il ne faut pas perdre de vue *l'action physiologique* qui nous est enseignée par l'expérimentation et qui nous explique la manière dont le but peut être atteint. Je suis loin de prétendre que ce système, contrairement à ceux dont je vous ai parlé, est toujours conséquent avec lui-même; il ne pourrait-en être ainsi, puisque la nature forme un tout et ne se laisse pas partager impunément en groupes. Je sais aussi ce que la classification, que je vais vous proposer, aura parfois d'arbitraire, quand je me verrai obligé de donner une place déterminée à certaines substances qui présentent jusqu'à trois et quatre indications thérapeutiques différentes. Mais en regard des classifications thérapeutiques exclusives des anciens et d'un grand nombre de nos collègues français et anglais, en présence des schémas non moins exclusifs proposés par les pharmacologues allemands, j'espère pouvoir vous mettre sous les yeux un schéma qui répond aux besoins du thérapeute, et dont le fil conducteur est emprunté aux connaissances acquises par l'expérimentation.

Fixons donc notre attention, Messieurs, sur le but que le médecin a en vue quand il administre certains médicaments et sur la manière dont il peut atteindre ce but. Ce qui nous frappe à première vue, c'est que pour toute une série de substances l'effet thérapeutique désiré s'obtient déjà à l'endroit même d'application en vertu de ce qu'on appelle l'action locale, tandis que pour une autre série, l'action éloignée du médicament, l'action résorptive, est précisément celle dont on attend l'effet curatif. De là une division des médicaments en deux *groupes*, d'après l'endroit où se manifeste l'effet thérapeutique qu'on attend d'eux:

I. les *médicaments à action locale:* topiques (τόπος, lieu), que le médecin emploie uniquement en vue d'en obtenir des effets locaux, et dont l'effet thérapeutique repose sur une action locale;

II. les *médicaments à action éloignée:* teledynamiques (τέλος, fin;

δύναμις, force) manifestant leurs effets à un endroit éloigné, dont le médecin n'attend d'effet qu'après résorption dans le sang, celle-ci étant absolument nécessaire pour déterminer l'action thérapeutique.

Quelque soin que prenne le médecin à tenir compte de la complexion de l'organisme vivant, il est évident, que celui-ci ne se comporte pas toujours de la manière que le médecin désire; en d'autres termes, à côté de l'action thérapeutique que le médecin avait en vue, on peut voir se manifester d'autres effets, qu'il n'avait pas souhaités. Ainsi, par exemple, des médicaments administrés en vue d'obtenir un effet purement local, pourront passer dans le sang en quantité plus ou moins grande et déterminer des phénomènes généraux, qu'on n'avait ni l'intention ni le désir de provoquer. Inversement il nous sera impossible d'empêcher l'action locale de certains médicaments que nous avions prescrits uniquement dans le but de déterminer une action générale. Mais tout cela n'a rien à voir avec le but du médecin, qui peut être parfaitement atteint, même lorsque se produisent ces effets concomitants non souhaités.

Cependant tous les médicaments de notre arsenal thérapeutique ne sauraient être rangés dans ces deux groupes. Parfois l'effet thérapeutique poursuivi par le médecin peut être obtenu sans agir sur les divers éléments eux mêmes qui constituent l'organisme. Dans ces cas il suffit d'écarter de l'organisme malade certains organismes vivants qui y ont temporairement élu leur domicile ou au moins de les mettre hors d'état de nuire. C'est pour cela qu'à côté des *topiques* et des *télédynamiques*, il faut admettre un troisième groupe, celui des *parasiticides* (destructeurs des parasites), dont le nom indique clairement l'indication thérapeutique. Ce groupe est entièrement distinct, tant au point de vue thérapeutique qu'au point de vue physiologique. L'emploi des médicaments qui rentrent dans ce groupe constitue une application de la méthode thérapeutique directe [1]). Je me propose de vous parler en tout premier lieu de ce groupe et de le diviser en deux sous-groupes, d'après la nature des parasites que l'on veut combattre: les *anthelmintiques*, vermifuges, et les *antizymotiques*, médicaments employés pour combattre et pour détruire ces organismes vivants qui provoquent les processus de putréfaction et de fermentation (ζυμῶ = fermenter).

Pour la subdivision des médicaments *topiques* et *télédynamiques*, je me laisserai guider par les principes, que j'ai déjà développés. J'aurai donc à tenir compte de l'effet thérapeutique que j'ai en vue, des organes dont je désire modifier la fonction, de la nature des processus en vertu desquels ces modifications

---

[1]) Conférence I, p. 7.

s'accomplissent. Nous aurons d'abord à nous demander si, par l'administration du médicament, nous désirons provoquer dans les organes une *augmentation* ou une *diminution* de leur fonction (*exercice* ou *épargne* des organes) [1]. Enfin comme tous les effets pharmacothérapeutiques ont pour base une action chimique, nous aurons à fixer notre attention sur la nature chimique des médicaments rangés dans les groupes des topiques et des télédynamiques.

Examinons à présent quelle est l'action thérapeutique que le médecin a en vue par l'emploi des médicaments à action locale, et quelles sont les actions locales, dont on peut attendre un effet thérapeutique. L'action locale des médicaments ou substances chimiques donne lieu à des effets thérapeutiques de deux ordres opposés: l'un s'obtient en provoquant des altérations fonctionnelles ou nutritives des tissus à l'endroit d'application; l'autre en diminuant l'intensité des altérations fonctionnelles ou nutritives déjà existantes ou en essayant à les faire disparaître. Les médicaments qui permettent au médecin d'obtenir les premiers effets forment la grande classe des *irritants*, et ici le mot irritation est pris dans le sens le plus étendu. Quant aux médicaments dont on tâche d'utiliser l'action locale pour protéger les tissus, pour faire cesser les altérations qu'on y constate, ils forment la classe des *protecteurs* ou *émollients*.

Pour établir des subdivisions dans la grande classe des *irritants*, il nous faut avant tout tenir compte des divers degrés d'irritation que nous voulons produire dans un but thérapeutique et sur l'intensité variable des modifications nutritives ou fonctionnelles pouvant être déterminées par les irritants chimiques. Un irritant chimique peut produire une congestion plus ou moins inflammatoire, ou bien une altération superficielle des tissus par suite de la formation d'une mince pellicule albumineuse, ou bien encore une altération moléculaire grossière et profonde pouvant avoir pour résultat la mort du tissu. Nous sommes donc parfaitement en droit de distinguer trois subdivisions dans la classe des irritants: les *irritants vrais*, les *astringents* et les *caustiques*.

Les effets thérapeutiques que l'on obtient par l'action des *irritants vrais* varient suivant l'endroit de l'organisme où ils sont appliqués. Il est donc rationnel de les distinguer en *irritants de la peau* et en *irritants du tractus intestinal*. Ces derniers peuvent à leur tour se subdiviser en *digestifs*, *émétiques* ou vomitifs, et *purgatifs*, ces dénominations indiquant clairement les effets que le médecin est en droit d'attendre de ces médicaments, en se fondant sur l'expérience clinique et l'expérimentation.

Le médecin, qui recourt aux médicaments *télédynamiques*, essaie

---

[1]) Conférence I, p. 8.

d'obtenir un effet thérapeutique en introduisant des substances douées d'affinité chimique dans le milieu intérieur d'un ou de plusieurs organes importants par la voie du courant sanguin. Pour qu'un organe fonctionne régulièrement, en d'autres termes, pour qu'il puisse être à même de présenter les processus moléculaires normaux liées à sa fonction, il doit recevoir du sang d'une composition déterminée et en quantité déterminée; en outre l'état de sa nutrition doit rester intact. Au point de vue pharmacothérapeutique, nous pouvons donc distinguer: I. les *hématiques*, substances que nous prescrivons dans le but d'améliorer la composition du sang; II. les *hématocinétiques* (κίνησις = mouvement), médicaments employés en vue d'agir sur la circulation ou sur la répartition du sang; enfin III. les *altérants*, par lesquels nous tâchons de provoquer une modification de la nutrition parenchymateuse dans certains organes (entre autres dans ceux appartenant au groupe du tissu conjonctif). En outre, il est de la plus haute importance, au point de vue thérapeutique, de pouvoir régulariser les fonctions *glandulaires*, *tant sécrétoires qu'excrétoires*, les fonctions des *organes chargés de régulariser la température* et surtout les fonctions du *système nerveux central* et des appareils qui en dépendent. Les médicaments, destinés à remplir ces trois indications, pourront être appelés: IV. *adéniques* (ἄδην, glande); V. *antipyrétiques* (αντί, contre πῦρ, feu), c'est-à-dire destinés à *abaisser la température;* car les médicaments qui élèvent la température sont rares, outre que leur emploi ne répond à aucune indication thérapeutique spéciale; enfin VI. les *névrotiques.*

Les six classes du groupe des médicaments télédynamiques se divisent et se subdivisent à leur tour d'après leur indication thérapeutique, leur action physiologique et leur constitution chimique.

La classe des médicaments *hématiques*, qu'en tant que thérapeutes nous n'employons que pour ramener la composition normale du sang, se divise, d'après la constitution chimique, en *albumineux*, *oléeux*, *calciques* et *martiaux.*

D'après que l'action médicamenteuse s'exerce sur l'organe qui préside à la circulation du sang (coeur) ou sur ceux qui règlent sa distribution (vaisseaux), les *hématocinétiques* se divisent en *cardiotoniques* d'une part, en *angiotoniques* et *angioplégiques* d'autre part (τόνος, tension, ἀγγεῖον, vaisseau, πληγή, coup, paralysie).

La classe des *altérants* se divise en altérants *inorganiques* et *organiques*, d'après leur constitution chimique; les altérants inorganiques eux-mêmes se subdivisent en *mercuriaux*, *arsenicaux*, *phosphorés* et *iodés.*

Les médicaments agissant sur les appareils glandulaires permettent au médecin d'obtenir un effet thérapeutique utile en excitant ou

en diminuant leurs fonctions. Les médicaments qui excitent l'activité glandulaire sont appelés médicaments *sécrétoires* ou *hydragogues* (ὕδωρ eau et ἄγω conduire), parce qu'en même temps que la fonction glandulaire s'exagère, une quantité plus forte d'eau abandonne le sang. Les médicaments à action opposée s'appellent *anhydragogues*. Les médicaments sécrétoires se subdivisent à leur tour, d'après les organes, dont la fonction est augmentée, en *diaphorétiques* (sécrétion sudoripare), *diurétiques* (sécrétion urinaire), *cholagogues* (sécrétion biliaire) et *expectorants* (sécrétion bronchique). Quant aux anhydragogues, on les subdivise en *adénoplégiques* (médicaments paralysant les glandes) et en *balsamiques*, d'après que la diminution de l'activité sécrétoire résulte d'une véritable paralysie des appareils glandulaires, ou bien d'une action spéciale due à des substances chimiques déterminées.

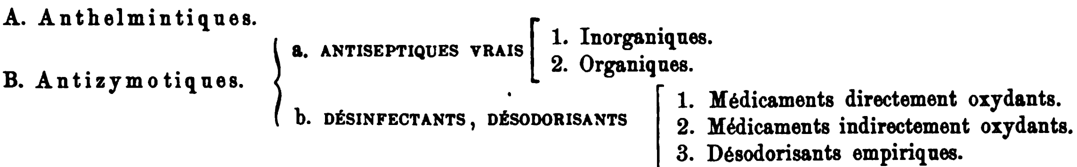
Je vous propose de diviser les médicaments *antipyrétiques* en deux sous-classes. La première est celle des *antitypiques*. Nous y rangeons les médicaments, qui peuvent prévenir les accès fébriles périodiques, caractérisant la malaria; dans la seconde, celle des *antithermiques* nous rangerons les médicaments capables d'abaisser la température dans les affections fébriles. Je voudrais encore subdiviser les antithermiques, en *antithermiques spécifiques*, comprenant les médicaments capables de guérir des maladies fébriles spécifiques, et en *antithermiques analgésiques*, en faisant rentrer dans cette subdivision, avec Dujardin-Beaumetz, les divers antithermiques qui jouissent de la propriété de calmer les douleurs nerveuses.

Un des appareils les plus importants de l'organisme humain est le système nerveux central avec toutes ses dépendances. C'est lui qui resserre ou qui relâche, d'après les besoins du moment, le lien qui relie les différents territoires cellulaires; qui excite ou déprime l'activité des organes; qui exerce à la fois les fonctions d'avertisseur, de contrôleur, d'exécuteur; qui s'efforce toujours de maintenir une harmonie parfaite dans l'ensemble. Il n'est donc pas étonnant que le système nerveux est par excellence l'appareil par l'intermédiaire duquel nous essayons d'obtenir des effets thérapeutiques. Pour toutes les classes de médicaments que nous avons passées jusqu'ici en revue, l'effet thérapeutique est bien des fois obtenu par l'intermédiaire du système nerveux. Cependant par médicaments *névrotiques* nous désignons plus spécialement les médicaments dont nous espérons obtenir une action générale primaire sur le système nerveux, ou bien dont l'action thérapeutique repose sur une pareille action. D'après la partie du système nerveux dont nous désirons modifier la fonction, et d'apres la nature de ces modifications fonctionnelles, nous divisons les médicament nevro-

tiques d'une part en *périphériques*, *spinaux* et *encéphaliques*, et d'autre part en *excitants* et en *dépresseurs*. Pour les médicaments *spinaux*, il n'y a lieu de considérer qu'une seule subdivision, celle des *spinaux excitants*, car les substances qui diminuent l'activité de la moelle sans agir dans le même sens sur le cerveau ou bien sont inconnues, ou bien ne s'emploient pas en thérapeutique. Les *névrotiques encéphaliques excitants* se subdivisent, d'après que leur action sur les fonctions du cerveau est apparente ou réelle, en *faux* et *vrais*. Quant aux *névrotiques encéphaliques dépresseurs*, en tenant compte de l'effet thérapeutique que nous désirons en obtenir, nous pouvons les subdiviser en *anesthésiques* (supprimant la sensibilité), *narcotiques* (supprimant la douleur), *hypnotiques* (provoquant le sommeil) et *calmants*.

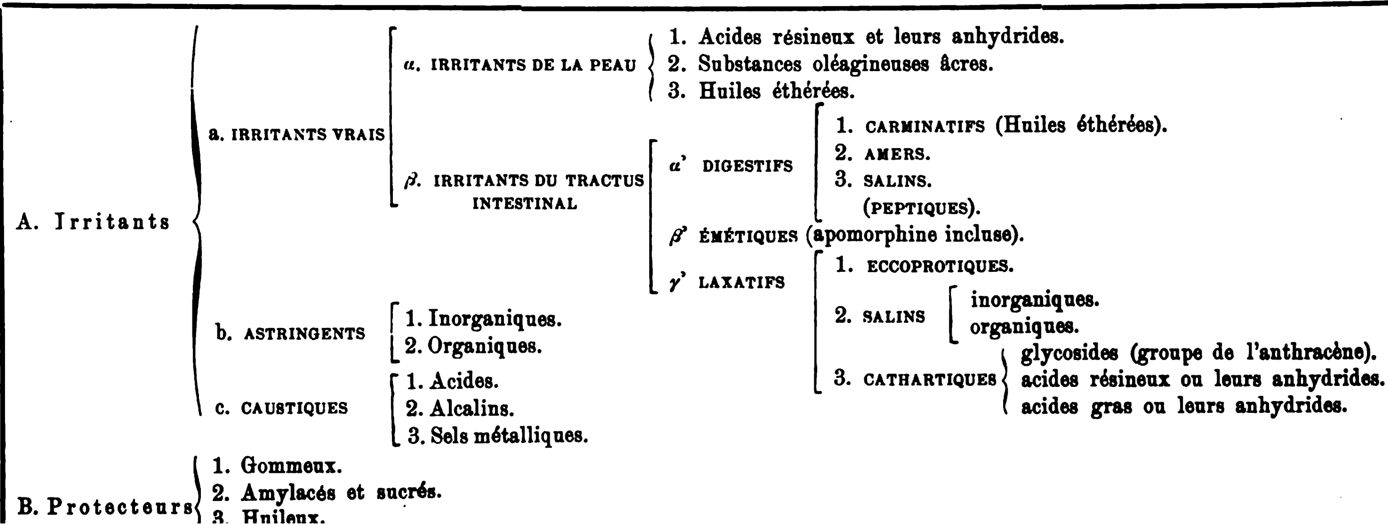
Vous voyez donc, Messieurs, que le programme est bien chargé. Un repas bien garni, trop bien garni même nous attend, mais grâce au schéma pharmacothérapeutique suivant j'espère en avoir dressé le menu de telle manière que vous pourrez passer en revue toute la matière, sans éprouver de trop grandes difficultés.

Schéma Pharmacothérapeutique.



I. Parasiticides.

- A. Anthelmintiques.
- B. Antizymotiques.
  - a. ANTISEPTIQUES VRAIS
    - 1. Inorganiques.
    - 2. Organiques.
  - b. DÉSINFECTANTS, DÉSODORISANTS
    - 1. Médicaments directement oxydants.
    - 2. Médicaments indirectement oxydants.
    - 3. Désodorisants empiriques.



II. Topiques.

- A. Irritants
  - a. IRRITANTS VRAIS
    - α. IRRITANTS DE LA PEAU
      - 1. Acides résineux et leurs anhydrides.
      - 2. Substances oléagineuses âcres.
      - 3. Huiles éthérées.
    - β. IRRITANTS DU TRACTUS INTESTINAL
      - α' DIGESTIFS
        - 1. CARMINATIFS (Huiles éthérées).
        - 2. AMERS.
        - 3. SALINS.
        - (PEPTIQUES).
      - β' ÉMÉTIQUES (apomorphine incluse).
      - γ' LAXATIFS
        - 1. ECCOPROTIQUES.
        - 2. SALINS
          - inorganiques.
          - organiques.
        - 3. CATHARTIQUES
          - glycosides (groupe de l'anthracène).
          - acides résineux ou leurs anhydrides.
          - acides gras ou leurs anhydrides.
  - b. ASTRINGENTS
    - 1. Inorganiques.
    - 2. Organiques.
  - c. CAUSTIQUES
    - 1. Acides.
    - 2. Alcalins.
    - 3. Sels métalliques.
- B. Protecteurs
  - 1. Gommeux.
  - 2. Amylacés et sucrés.
  - 3. Huileux.

III. Télédynamiques.

- A. Hématiques
  - 2. Huileux.
  - 3. Calciques.
  - 3. Martiaux.
- B. Hématocinétiques
  - 1. CARDIOTONIQUES.
  - 2. ANGIOTONIQUES.
  - 3. ANGIOPLÉGIQUES.
- C. Altérants
  - a. INORGANIQUES
    - 1. Mercuriaux.
    - 2. Arsenicaux, phosphorés.
    - 3. Iodés.
  - b. ORGANIQUES.
- D. Adéniques
  - a. HYDRAGOGUES
    - 1. DIAPHORÉTIQUES.
    - 2. DIURÉTIQUES.
    - 3. CHOLAGOGUES.
    - 4. EXPECTORANTS.
  - b. ANHYDRAGOGUES
    - 1. ADÉNOPLÉGIQUES.
    - 2. BALSAMIQUES.
- E. Antipyrétiques
  - a. ANTITYPIQUES.
  - b. ANTITHERMIQUES
    - 1. SPÉCIFIQUES.
    - 2 ANTITHERMIQUES ANALGÉSIQUES.
- F. Névrotiques
  - a. PÉRIPHÉRIQUES
    - α. DÉPRESSEURS.
      - 1. Curare.
      - 2. Atropine.
      - 3. Vératrine.
      - 4. Cocaïne.
    - β. EXCITATEURS.
  - b. EXCITATEURS SPINAUX.
  - c. ENCÉPHALIQUES
    - α. EXCITATEURS
      - 1. FAUX.
      - 2. VRAIS.
    - β. DÉPRESSEURS
      - 1. ANESTHÉSIQUES.
      - 2. NARCOTIQUES.
      - 3. HYPNOTIQUES.
      - 4. CALMANTS.

DIX-SEPTIÈME CONFÉRENCE.

Parasiticides (ou antiparasitaires), anthelmintiques: semen contra.

Signification attachée aux médicaments parasiticides en tant que antiparasitaires. Possibilité d'atteiudre le but qu'on se propose en les administrant. Importance, au point de vue du but à atteindre, de l'endroit où l'on trouve les parasites dans le corps, et de la nature du parasite. Facilité plus grande d'arriver au but désiré, lorsqu'il s'agit de combattre une véritable affection parasitaire que lorsqu'on a affaire à des maladies bactériennes ou infectieuses. Division des parasiticides.

Signification des anthelmintiques. Précautions à prendre lors de leur emploi. Médicaments destinés à combattre les ascarides: *Semen contra*, *santonine;* composition chimique; élimination par l'urine; propriétés de l'urine renfermant la santonine; santogénine; action physiologique de la santonine chez les animaux à température constante et à température variable; action sur le système nerveux central; xanthopsie. Action physiologique des dérivés de la santonine. Toxicologie de la santonine. Traitement de l'empoisonnement par la santonine. *Huile de semen contra*; composition chimique: cinène, cinéol. Action physiologique de l'huile de semen contra et des huiles éthérées en général. Avantages de la combinaison de la santonine avec de l'huile essentielle dans le semen contra. *Emploi thérapeutique:* Action de la santonine et du semen contra sur les ascarides. Ignorance de la cause qui détermine l'expulsion des vers. Emploi contre les ascarides. Emploi de la santonine dans les maladies du système nerveux, dans les maladies des yeux, comme diurétique. Mode d'administration du semen contra. Électuaire de semen contra. Infusion de semen contra en lavement. Mode d'administration de la santonine. Pastilles de santonine, santonate de soude, santoninoxime.

Messieurs. Les médecins n'ont jamais été plus convaincus que de nos jours de la réalité des dangers dont se trouve menacée l'existence humaine de la part des parasites animaux et surtout végétaux. Il va sans dire, que pour écarter ou pour conjurer ces dangers, la thérapeutique s'adresse à de substances chimiques capables de détruire les parasites se trouvant au dedans du corps humain ou à sa surface. La question de savoir, si elle dispose en effet de médicaments qui méritent pleinement le nom de *parasiticides* est resolue d'avance. La vie des parasites dépend de

conditions déterminées et de la présence d'un groupe de substances définies; et des substances chimiques capables de modifier tellement la structure moléculaire de leur protoplasme, qu'elle devient incompatible avec leur vie ne font nullement défaut. Mais la mort du parasite n'est pas le but essentiel du médecin; ce n'est pour lui que le moyen de débarrasser l'organisme humain, qui héberge le parasite, de sa présence et de tous les inconvénients et dangers auxquels elle l'expose. Le médecin ne pourra donc pas faire usage de substances pouvant, il est vrai, tuer le parasite, mais présentant en même temps du danger pour le malade qui le porte. Il faut qu'il essaie de détruire cet intrus incommodant, de le chasser, ou au moins de le mettre hors d'état de nuire, sans endommager la santé de son malade. Rendre le parasite inoffensif, voilà le point capital; et c'est pourquoi le terme de parasiticide n'est pas absolument exact. Tous les médicaments qui rendent impossible le séjour du parasite dans l'organisme humain, ou qui l'empêchent de nuire à ce dernier, doivent, au point de vue thérapeutique, être mis sur le même pied que les parasiticides. C'est pourquoi nous parlerons à diverses reprises de médicaments qui ne tuent pas le parasite, et qu'il serait plus logique de désigner sous la dénomination générale *d'antiparasitaires.* C'est ce qui m'engage aussi à vous proposer de ne pas prendre le terme parasiticide dans son acception la plus rigoureuse, et de comprendre sous ce nom toutes les substances dont le thérapeute dispose pour combattre ces organismes vivants. Le but qu'on se propose par l'emploi de ces médicaments peut-il être atteint? A priori, il est impossible de répondre à cette question, posée d'une manière aussi générale. Tout dépend de *l'endroit de l'organisme où siège le parasite* et de la *nature même de ce dernier.*

La parasite animal ou végétal se trouve-t-il à la *surface* ou à l'intérieur de l'organisme, ou plûtot — pour employer une expression qui ne prête à aucun malentendu — se trouve-t-il audedans ou au-dehors du „milieu intérieur"? C'est le premier point à examiner et il est d'une importance capitale. Quand le parasite se trouve à l'extérieur, quand il a choisi pour domicile un point de la surface, tel que la peau, les muqueuses buccale, stomacale ou intestinale, ou bien d'autres muqueuses occupant une position superficielle, il suffira, pour arriver au but qu'on poursuit, de mettre les médicaments parasiticides en contact avec ces surfaces. Comme praticiens, nous n'aurons qu'à veiller à ce que les substances administrées ne pénètrent pas dans le „milieu intérieur" ou, si elles le font en dépit de nos précautions, que ce soit en quantités assez faibles pour traverser inaperçues les organes importants vers lesquels le sang les entraîne. Dans ces cas donc, le but que nous

nous proposons comme thérapeutes peut être assez facilement atteint. Mais il en est tout autrement quand les parasites ont pénétré jusque dans le „milieu intérieur". Dans ce cas les substances destinées à modifier d'une manière temporaire ou permanente le protoplasme parasitaire dans sa structure moléculaire, devront pénétrer également dans le „milieu intérieur" de l'homme et circuler dans son sang; ils arriveront alors à tous les organes ou appareils placés sur le trajet de la grande circulation. Malheureusement les organes et appareils seront exposés de ce chef à des dangers aussi grands et même plus grands que ceux, dont les menacent les parasites eux-mêmes. Ici, le but thérapeutique nous semble donc impossible à atteindre, à moins de découvrir des substances qui, à une dose déterminée, soient plus ou moins nuisibles pour certains parasites, tout en n'exerçant, à cette même dose, que peu ou pas d'action nuisible sur les fonctions des organes internes de l'homme. Ces substances devront posséder une affinité chimique pour les éléments moléculaires protoplasmiques du parasite, mais en même temps leur affinité pour les éléments constituants de nos cellules ganglionnaires, de nos fibres nerveuses, de nos cellules glandulaires, etc... devra être nulle ou au moins très minime. De pareilles substances nous sont inconnues jusqu'à présent. Tous les médicaments parasiticides ou antiparasitaires, dont se sert la thérapeutique, sont presque tous beaucoup plus toxiques pour le „milieu intérieur" de l'homme que pour le parasite.

Il faut tenir compte en second lieu de la *nature du parasite*. S'agit-il d'un parasite animal d'un ordre assez élevé, d'un être vivant possédant des organes différenciés dont quelques-uns jouent un rôle préponderant, sa vie sera bien plus menacée par certains agents chimiques que celle des organismes inférieurs à structure plus simple et dont le protoplasme est à peine différencié. Les agents auxquels je fais allusion sont ceux qui, en vertu des processus chimiques intimes qu'ils provoquent, paralysent ou excitent, à dose infinitésimale, les appareils d'un ordre déterminé. Parmi ces substances toxiques on pourra peut-être, dans des circonstances favorables, en trouver une dont l'affinité pour le parasite soit plus grande que pour les éléments constituants de l'organisme humain. Mais si le parasite est un organisme inférieur, ce sera dans un autre groupe de substances qu'il faudra chercher les poisons auxquels il ne peut résister, notamment parmi les substances qui déterminent des processus moléculaires chimiques grossiers et qui dès lors présentent les plus grands dangers pour l'organisme humain. Cependant ce ne sont là que des considérations théoriques, dont la base *peut* être démolie chaque jour par l'expérience et qui par elles-mêmes ne permettent nullement de conclure que le thérapeute a plus de

chances de combattre efficacement les parasites animaux, occupant un rang assez élevé dans l'échelle animale (vers, etc.), que les organismes inférieurs, tels que les schizomycètes, etc. Néanmoins c'est bien là la réalité. Il faut en effet tenir compte encore d'une autre circonstance. La pathologie générale nous apprend que dans les maladies parasitaires véritables, occasionnées par les épizoaires et entozoaires supérieurs, l'action nocive du parasite résulte surtout des troubles mécaniques qu'il provoque. La destruction ou l'éloignement du parasite, fait disparaître la cause morbide elle même. En instituant une thérapeutique directe on remplit donc dans ce cas par le fait même l'indication causale. Il n'en est plus du tout de même quand il s'agit de microbes pathogènes. Supposons, que nous soyons parvenus à les paralyser définitivement dans le milieu intérieur où ils ont déterminé une maladie infectieuse: pouvons-nous encore prétendre ici que „sublata causa, tollitur effectus"? Nullement. Ces organismes pathogènes ont sécrété des ferments qui continuant leur travail de décomposition, ont transformé des groupements moléculaires complexes en molécules plus simples et ont donné naissance à des albumines toxiques, à des produits de décomposition cristallins; bref, ils ont provoqué un empoisonnement qui persistera aussi longtemps que les substances toxiques ainsi produites ne sont pas éliminées du corps ou neutralisées par l'administration de contrepoisons. En règle générale l'administration de médicaments parasiticides ou antiparasitaires au cours des maladies générales de nature microbienne, ne pourra donc suffire, à elle seule, à atteindre le but qu'on se propose par leur emploi.

Après ces considérations générales, vous comprendrez aisément pourquoi nous subdivisons le groupe des parasiticides en deux sous-groupes: le premier comprend les médicaments dirigés contre les épi- et entozoaires d'une organisation assez élevée (surtout les vers); le second, les médicaments dont nous disposons pour essayer de détruire les microorganismes, ou au moins de les rendre inoffensifs.

Je veux d'abord attirer votre attention sur la première de ces subdivisions et vous entretenir des *anthelmintiques*. Le nom qu'on donne à ces médicaments, aussi appelés *vermifuges*, indique déjà qu'ils sont uniquement dirigés contre un groupe déterminé de parasites animaux, notamment celui des vers. Pour limiter ce groupe encore davantage, nous ajoutons que par l'emploi des médicaments anthelmintiques nous voulons surtout combattre les vers intestinaux; qu'en outre, les médicaments dont nous faisons usage contre les vers vivant dans la peau ou à sa surface, ne sont pas rangés dans une classe spéciale, mais que nous les faisons

rentrer dans le grand groupe des irritants cutanés; enfin, qu'il ne viendra à l'idée d'aucun thérapeute, si hardi qu'il soit, de vouloir détruire ou rendre inoffensif, par l'administration de certains médicaments, des entozoaires transportés par le sang vers les organes internes, que ce soit l'échinocoque du foie ou du cerveau, ou la trichine musculaire.

Étudions donc en premier lieu avec quelques détails les médicaments anthelmintiques.

Les considérations générales, que nous avons développées tantôt, s'appliquent évidemment aux anthelmintiques. Nous devons tuer ou chasser le parasite intestinal, tout en causant le moins de préjudice possible à l'hôte qui l'héberge. Il faut donc, que le médicament soit employé de telle manière et sous une telle forme qu'il manifeste déjà ses effets à l'endroit même de son application, c'est-à-dire dans le tractus intestinal, et que l'absorption du médicament dans le sang et l'action générale qui en est la conséquence soient réduites à leur minimum. L'association des principes actifs des anthelmintiques les plus usités avec l'acide tannique, les huiles éthérées, etc., peut agir si avantageusement dans ce sens, que la quantité résorbée n'en est que à son minime. L'expérience a démontré en outre que pour aboutir à un résultat favorable, un certain nombre de conditions doivent être remplies. Telles sont: le jeune auquel il faut soumettre le malade avant de lui administrer le vermifuge; l'ingestion préalable de certains condiments et aliments à odeur très forte (hareng, ail); le nettoyage du tube digestif avant et après l'administration du vermifuge; enfin divers autres détails, en apparence de fort peu d'importance.

Grâce à ces précautions, on parvient à restreindre les inconvénients qui peuvent résulter de l'administration d'un vermifuge, sans toutefois pouvoir jamais les éviter entièrement. Le médicament destiné à agir sur le ver et qui ne peut l'empoisonner sans se dissoudre au préalable dans les liquides du canal digestif, agira nécessairement aussi sur le malade. C'est ainsi qu'après l'administration du vermifuge on voit presque constamment apparaître, à côté des symptômes dus à une action locale (diarrhée, nausées), des céphalalgies et des troubles plus ou moins considérables des fonctions du système nerveux central, qui résultent du passage dans le sang d'une quantité plus ou moins grande du médicament. Il est donc indispensable qu'en traitant devant vous la question des anthelmintiques, j'insiste avec quelques détails sur leur action générale. Avant d'entamer ce sujet, je vous dirai que, d'accord avec notre pharmacopée, parmi les médicaments administrés contre les ascarides, j'insisterai surtout sur le semen contra, et, parmi ceux re-

commandés contre les cestodes, sur l'écorce de racine de grenadier, la fougère mâle, le kousso et le kamala.

MÉDICAMENT USITÉ CONTRE LES ASCARIDES.

Le SEMEN CONTRA (flores cinae) s'emploie pour débarrasser l'organisme des ascarides et des oxyures vermiculaires. Il provient de l'artemisia cina (famille des composées). Le principe actif est constitué par la *santonine;* en outre, le semen contra renferme une huile éthérée d'odeur désagréable, formée par un mélange de terpènes et de camphènes, et appelée *huile de semen contra* (oleum cinae). Enfin le semen contra renferme encore, en faible quantité, une résine d'un brun grisâtre, une substance amère, etc.

La *santonine* ($C_{15} H_{18} O_3$), qui est prèsque toujours accompagnée d'une petite quantité d'oxysantonine ($C_{15} H_{18} O_4$), à laquelle MERCK a donné le nom d'artémisine, est l'anhydride ou lactone de l'acide santonique. Déjà BERTHELOT la considérait comme une sorte de phénol double et les recherches de CANNIZARO ont démontré qu'elle dérive de l'hexahydronaphtaline. L'action de la chaleur suffit à la décomposer en dihydrométhylnaphtol et en acide propionique, ce qui montre que probablement dans la structure de la santonine deux groupements méthyle et l'acide propionique sont combinés à l'hexahydronaphtaline.

Après l'ingestion de santonine, on voit apparaître dans l'urine de l'homme ou de l'animal une substance spéciale qui la colore intensément en jaune [1]). Sous l'influence des alcalis, la coloration de l'urine devient d'un beau rouge; l'acide acétique ou d'autres acides dilués font disparaître cette coloration rouge, qui réapparaît par les alcalis, etc. L'urine de l'homme et des animaux présente des changements semblables de coloration par addition alternative d'alcalis et d'acides, quand elle renferme des matières colorantes appartenant au groupe de l'anthracène. Vous pourrez donc observer les réactions que je viens de vous indiquer sur l'urine de malades, qui n'auront pris ni le semen contra, ni la santonine, uniquement parcequ'ils auront fait usage d'un des purgatifs trés usités appartenant au groupe que je viens de citer.

Cependant après l'usage de la santonine l'urine présente certaines propriétés qui permettent de la distinguer facilement de celle émise après l'ingestion de rhubarbe (ou encore de sené ou de rhamnus, substances qui modifient l'urine d'une manière identique). Un oeil bien exercé reconnaît facilement la différence de la coloration. Dans le cas de la santonine, le rouge de l'urine obtenu par addition d'un alcali est plus vif que pour la rhubarbe

---

[1]) Les anglais appellent cette coloration „pink-yellow".

(et les autres dérivés de l'anthracène). Mais cette distinction, outre qu'elle n'est pas toujours facile à établir, n'est pas non plus toujours bien rigoureuse. Il existe une autre propriété, des plus caractéristiques, que tout le monde peut constater: après l'usage de la santonine, l'urine alcalinisée abandonne facilement sa matière colorante rouge quand on l'agite avec de l'alcool amylique, ce qui ne se vérifie nullement pour la rhubarbe, etc. Ajoutez à cela les caractères suivants, et vous n'aurez plus la moindre difficulté à distinguer ces deux espèces d'urine. Les carbonates alcalins ne colorent pas en rouge les urines dans le cas de la santonine, tandis que sous cette influence la coloration se produit dans le cas de la rhubarbe, etc. Si à ces deux espèces d'urine, on ajoute de l'hydroxyde de baryum ou du lait de chaux, on détermine dans chacune d'elles la formation d'un précipité, en même temps que se produit une coloration rouge; mais, par la filtration, la coloration passe dans le filtrat dans le cas de la santonine, tandis qu'elle reste sur le filtre, fixée sur le précipité, dans le cas de la rhubarbe, etc. La matière colorante jaune qui apparaît dans l'urine après l'ingestion de santonine, passe dans l'éther, ce qui n'est pas le cas après l'usage de la rhubarbe, etc. La coloration rouge de l'urine alcalinisée, dans le cas de la santonine, se reconnaît au spectroscope par des bandes d'absorption bien distinctes, que l'on n'obtient pas avec les urines renfermant la matière colorante de la rhubarbe, etc.

On s'est donné beaucoup de peine pour arriver à déterminer et à isoler la matière colorante particulière à laquelle la santonine donne naissance en traversant l'organisme animal, et qui donne à l'urine les réactions caractéristiques que nous venons d'indiquer. Jusqu'ici toutes les recherches instituées dans cette direction sont restées sans résultat. Il y a quelques années, mon ancien assistant, le major Binnendijk aborda ce sujet, mais ni lui, ni d'autres, ni Jaffé qui a publié les recherches les plus récentes sur cette question, n'ont réussi à obtenir cette matière colorante à l'état pur. Ce que nous savons, c'est que le problème n'est pas aussi aisé à resoudre qu'on se l'était figuré autrefois, et que la photosantonine, matière colorante rouge en laquelle se transforme facilement la santonine quand elle est exposée à la lumière, n'est pas la substance cherchée. C'est la seule donnée positive que nous possédions sur cette question. Même la question de savoir, si en traversant l'organisme, la santonine subit oui ou non des modifications, n'est pas résolue d'une manière définitive. Il est vrai que Jaffé admet leur existence, en se basant sur des expériences, dans lesquelles il est parvenu à extraire de l'urine de chiens et de lapins, auxquels il avait administré de fortes doses de santonine, un nouveau produit d'oxydation cristallin et incolore. Cette substance se conduit

comme une combinaison moléculaire de la mono- avec la dioxy-santonine et JAFFÉ lui a donné le nom de *santogénine* (C_{30} H_{36} O_9). Mais depuis la découverte de l'artémisine, nous n'avons plus le droit de considérer cette santogénine comme un produit d'oxydation, qui s'est formé dans l'organisme. Toutefois, des combinaisons de la santonine avec l'acide sulfurique ou l'acide glycuronique ne semblent pas s'y former.

Voyons à présent quelle est l'action de la santonine sur l'homme ou l'animal sain et tâchons d'en faire connaître *l'action physiologique*. Chez les animaux à température constante et à température variable, ce médicament exerce sur le système nerveux central une action en partie dépressive, narcotique, en partie convulsivante. La grenouille, à laquelle on fait une injection sous-cutanée de 200 milligrammes de santonate de soude, conserve, il est vrai, une certaine vivacité, mais en l'étendant sur le dos pendant quelques instants, tout en appliquant la main par dessus, on constate qu'elle tombe dans un état de somnolence très accusée. Si alors on retire la main avec précaution, elle ne se retourne pas, même si on l'excite légèrement; et elle reste pendant un certain temps immobile. Cet état peut même persister pendant les deux jours qui suivent l'injection. On croirait l'animal plongé dans un état d'hypnose. On peut facilement déplacer les membres de la grenouille, et l'on constate que les muscles sont contractés d'une manière presque convulsive. L'animal, une fois étendu sur le dos, semble être à moitié étourdi, et ne fait aucun effort pour reprendre sa position normale. Cependant on peut constater que l'excitabilité réflexe est augmentée: un léger frottement exercé sur la peau entre les deux omoplates provoque un coassement intense; de plus, quand on soulève l'animal en le saisissant en dessous des pattes antérieures, on détermine une contraction jusqu'à un certain point convulsive de ces pattes ainsi que des pattes postérieures. Chez la grenouille et le lapin, l'administration de doses plus fortes n'a pas augmenté dans mes expériences l'intensité des phénomènes observés, je n'ai notamment pas vu se produire de convulsions vraies chez des lapins, comme KRAMER l'a encore avancé dernièrement. Chez le chien, au contraire, l'action convulsivante de la santonine est des plus évidentes, comme VAN HASSELT et RIENDERHOFF l'ont démontré chez nous, il y a déjà un grand nombre d'années (1859); elle se manifeste presque toujours par des convulsions cloniques, rarement par des contractions toniques.

La cause de ces convulsions doit être recherchée uniquement dans une excitation du système nerveux central, qui ne s'accompagne d'aucune modification dans les fonctions des nerfs périphériques ni des muscles.

Sur quelle partie du système nerveux la santonine agit-elle? On l'a qualifiée de poison convulsivant cérébral, voulant indiquer par cette désignation que le siège de l'excitation devait être uniquement cherché dans le cerveau. Si, au moment où les convulsions se déclarent, on coupe la moelle épinière immédiatement au-dessous de la moelle allongée (COPPOLA), d'après une méthode bien connue, on constate en effet que les convulsions cessent de se produire. Cependant le résultat de cette expérience ne permet pas d'en déduire immédiatement la conclusion à laquelle nous faisions allusion. Dans l'expérience citée, on ne tient pas compte de l'influence inhibitrice exercée par la section même, qui agit à l'instar d'une excitation énergique sur les appareils situés dans la moelle épinière. Aussi, quand on laisse reposer l'animal pendant quelque temps jusqu'à ce qu'il soit entièrement remis du choc provoqué par la section, et qu'on a soin d'entretenir la respiration artificielle, on observe des convulsions très nettes, même après la section de la moelle épinière à l'endroit indiqué.

Il me serait d'ailleurs impossible de vous citer un seul poison convulsivant, dit cérébral, qui ne soit pas en même temps un poison convulsivant médullaire, et qui n'augmente pas en même temps, ou l'excitabilité réflexe, ou la fonction des appareils ganglionnaires moteurs de la moelle épinière. Certes nous connaissons des substances qui excitent surtout les cellules ganglionnaires motrices du cerveau, d'autres qui augmentent plus spécialement l'excitabilité de la moelle allongée ou de la moelle épinière. Mais dans ces divers cas il s'agit de différences purement quantitatives, jamais de différences entièrement qualitatives entre ces appareils dont la structure chimico-physiologique présente une similitude si parfaite.

Dans ses recherches laborieuses sur l'origine de quelques spasmes toxiques TURTSCHANINOW est arrivé à la conclusion qu'il s'agit chez les chiens, empoisonnés par la santonine, d'accès épileptiformes typiques, dont le point de départ doit être cherché dans l'irritation des centres moteurs corticaux, et de crispations, se montrant comme des traits de foudre dans tous les muscles, et dépendant de l'irritation de centres moteurs cérébraux, situés au-dessous des pédoncules cérébraux. Quoiqu'il en soit, la santonine agit chez les mammifères en excitant les grands appareils moteurs du cerveau et de la moelle, et exerce la même action sur les appareils qui transmettent l'excitation amenée par les nerfs sensibles aux nerfs moteurs (centres réflexes). D'ailleurs, entre les centres dont l'excitation détermine les convulsions dites idiopathiques et ceux qui provoquent les convulsions réflexes, il n'existe, au point de vue de la sensibilité, que des différences quantitatives. En appelant la *santonine* un *poison convulsivant central idiopathique* on reste jusqu'à

un certain point dans le vrai, parce que l'excitation essentielle des centres moteurs constitue le fait capital; seulement, de leur côté les centres réflexes ne restent pas entièrement étrangers aux convulsions déterminées par cette substance.

Administrée à l'homme, la santonine provoque encore d'autres troubles fonctionnels, dépendant de l'excitation du système nerveux central, et se manifestant dans les cas légers d'empoisonnement par de la céphalalgie, des nausées et des vomissements, parfois par de l'aphasie; par le ralentissement du pouls et de la respiration, par l'abaissement de la température, la stupeur, le coma, la narcose, dans les empoisonnements graves. On peut en conclure que la santonine agit non seulement sur les centres de l'écorce cérébrale, mais aussi sur ceux de la moelle allongée. De même, les vomissements survenant après l'injection de santonate de soude dans le sang doivent être attribués bien plutôt à une excitation directe du centre du vomissement qu'à une excitation réflexe de ce centre provoquée par l'élimination de ce composé par la muqueuse stomacale.

Il est un appareil dépendant du système nerveux central, qui semble particulièrement sensible à l'influence de la santonine et dont la fonction est déjà modifiée par des doses qui déterminent à peine une modification dans les autres parties du système nerveux central. Je fais allusion à l'organe de la vision et à la dyschromatopsie provoquée par l'administration de la santonine. Le trouble visuel dont il s'agit est une *xanthopsie:* le sujet voit jaune et, d'après Rose, il s'agit d'un *daltonisme* vrai, avec cécité pour le violet et même parfois cécité pour toutes les couleurs hormis le violet. On a voulu attribuer ce phénomène à un trouble fonctionnel des centres de la perception dans le cerveau. Mais la xanthopsie constitue un phénomène tout à fait isolé, c'est-à-dire qu'elle ne s'accompagne d'aucun autre trouble de la vision, d'aucune autre altération de l'oeil (trouble de l'accommodation, dilatation ou rétrécissement pupillaire, diminution de la vision), et puisqu'elle peut s'observer indépendamment de toute modification dans les fonctions du système nerveux central, l'explication suivante semble la plus vraisemblable. La santonine se transforme, comme vous savez, à l'intérieur de l'organisme, en une matière colorante facilement diffusible; quand cette matière colorante passe dans les milieux réfringents de l'oeil, les rayons lumineux pour arriver à la rétine devront donc nécessairement traverser ces milieux colorés en jaune ou en rouge. Le résultat sera donc absolument le même que si l'on tenait un verre coloré devant l'oeil. C'est, je crois, l'explication la plus rationnelle qu'on puisse donner du phénomène. Dans le cas de la santonine, la xanthopsie serait donc l'analogue de celle qu'on observe en cas d'ictère et qui est due également à une modification de la coloration des milieux réfringents de l'oeil.

L'influence qu'exerce la santonine sur les autres fonctions n'est pas connue ou ne l'est que d'une manière insuffisante. Son action cholagogue, avancée par Battistini, est devenue très douteuse depuis les expériences de Pio Marfori, qui, en pratiquant des fistules biliaires, n'a pas pu constater que la santonine modifie la sécrétion de la bile du chien.

Dans ces derniers temps, les chimistes, spécialement Cannizzaro et Coppola, ont préparé une série de dérivés de la santonine. *L'acide santonique*, *l'acide santoneux*, *l'acide isosantonique* n'ont pas plus d'importance, au point de vue de la pharmacothérapie spéciale, que la *photosantonine*, éther éthylique de l'acide photosantoninique qui se forme aux dépens de la santonine sous l'influence de la lumière, ou que *l'acide photosantoninique* lui-même, ou bien encore que *l'isophotosantonine* et *l'acide isophotosantoninique*, qui sont les isomères correspondants. En effet, jusqu'ici ces substances n'ont pas encore été trouvées dans la plante même, et ne se rencontrent pas non plus, pour autant que nous le sachions, mélangées à la santonine officinale. Cependant, à un point de vue plus général, il est intéressant de signaler que ces substances, quoique exerçant toutes une action plus ou moins prononcée sur le système nerveux central, dévient le plan de la lumière polarisée les unes vers la droite, les autres vers la gauche. Dans ce cas spécial le rapport entre les propriétés physiques et l'action physiologique n'est donc pas encore démontré à l'évidence.

La solubilité et la diffusibilité considérables des sels alcalins de l'acide santoninique, se formant dans l'organisme après l'ingestion de la santonine, suffisent à expliquer les *cas d'empoisonnement*, qui sont loin d'être rares. Tout médecin dont la pratique est assez étendue aura eu l'occasion d'en observer un certain nombre de cas. Je me rappelle un enfant malade de ma clientèle chez lequel l'administration de 200 à 300 milligrammes de santonine donna lieu à des phénomènes d'intoxication très prononcée. Binz a même décrit un cas d'empoisonnement après l'administration de 25 milligrammes. En règle générale, les symptômes observés sont entièrement conformes au tableau que nous venons d'en donner. On voit se produire des nausées, des vomissements, de la céphalalgie, de la xanthopsie et surtout des convulsions; celles-ci sont parfois tellement violentes, qu'elles font croire à l'entourage alarmé du malade qu'il s'est déclaré une affection cérébrale. Parfois le tableau des symptômes d'empoisonnement est tout autre. Ainsi Cramer a publié en 1889 la relation d'un cas d'empoisonnement par la santonine, qui se manifesta par la fièvre, l'ictère, le gonflement de la rate et l'albuminurie, à tel point qu'on put croire un instant se trouver en présence d'un cas de maladie de Weil. On pourrait croire, que

dans ce cas on ne se trouvait pas vis-à-vis d'un enfant bien portant, mais les observations de DEMME, qui a décrit des intoxications santoniniques chez des enfants, se manifestant tantôt par de la dyspnée, de la cyanose, de l'érythème et de l'hémoglobinurie, tantôt par de l'albuminurie, des diarrhées, et de l'oedème des paupières, les communications de ABRAM et d'autres auteurs, qui ont vu se produire de l'urticaire fébrile après l'administration de la santonine, prouvent à l'évidence, que le syndrôme de l'intoxication santoninique peut être très variable.

De quelle nature sera notre intervention quand nous serons appelés à donner nos soins à une personne empoisonnée par la santonine? Je vous dirai d'abord que, dans la grande majorité des cas, notre but ne sera pas atteint par la provocation des vomissements, ni par l'évacuation du contenu stomacal. D'abord, parce qu'en général la résorption du médicament sera déjà complète au moment où l'on réclamera notre secours; ensuite, parce que la santonine n'exerce pas d'action locale nuisible sur la muqueuse stomacale ou intestinale. Il faudra tâcher d'annihiler, ou tout au moins de diminuer, l'effet nuisible du poison par l'administration d'un contre-poison, d'un médicament antagoniste. Il est bien vrai que, dans la plupart des cas, vous n'avez pas à redouter une issue fatale; néanmoins les convulsions persistantes et fatigantes, l'excitation violente du système nerveux central, peuvent favoriser ultérieurement l'éclosion de maladies graves, surtout chez des enfants faibles. Il est donc nécessaire d'intervenir pour combattre cette excitation démesurée. Vous trouverez de bons antagonistes de la santonine dans les médicaments dépresseurs. Aussi faut-il recommander dans ces cas l'inhalation de petites quantités de chloroforme, l'administration par voie interne de petites doses d'hydrate de chloral, les inhalations d'éther, etc.

On est presque unanime à considérer la santonine comme l'élément principal du semen-contra. La généralité des médecins, les allopathes aussi bien que les dosimètres, prescrivent aujourd'hui la santonine là où leurs prédécesseurs administraient le semen-contra. Ils ne semblent plus se soucier de l'autre principe qui se trouve renfermé dans le semen-contra à côté de la santonine et ils le considèrent comme ne participant à l'action physiologique et thérapeutique du simple que pour une part pour ainsi dire négligeable. C'est là une opinion à laquelle je ne saurais me rallier. Il croît en effet en Algérie une variété d'Herbe aux vers (Artemisia herba alba Asso) qui ne renferme pas de santonine et qui possède néanmoins des propriétés vermifuges des plus manifestes. La plante en question renferme uniquement l'huile éthérée du semen-contra, et c'est sur cette huile éthérée, qui possède des propriétés vermifuges

aussi prononcées que la santonine elle-même, que je voudrais à présent attirer votre attention. On l'appelle *huile essentielle de semen-contra (oleum cinae).* Vous savez que le groupe des huiles éthérées ne renferme pas des corps chimiquement purs. Ce que nous appelons huile éthérée est un mélange d'hydrocarbures liquides, de terpènes, et de dérivés oxygénés ou camphres. Parfois elles renferment en outre des acides organiques, des éthers composés, des phénols, très rarement aussi des aldéhydes et des acétones. Quant à l'huile de semen-contra, elle est constituée pour la majeure partie de *cinène* $C_{10} H_{16}$, terpène liquide que l'on peut également extraire de l'huile de térébenthine en la soumettant à l'action de la chaleur, et de *cinéol* $C_{14} H_{17} O$, camphre (ou camphène) identique à l'eucalyptol et renfermé également dans les huiles de cajeput, de romarin, de lavande, de myrte et de laurier.

Toutes les huiles éthérées ont une *action physiologique* énergique, que les anciens médecins mettaient souvent à profit dans un but thérapeutique, comme nous aurons encore l'occasion de le signaler dans la suite avec plus de détails. Si vous voulez bien fixer votre attention sur cette grenouille, vous pourrez vous convaincre de l'action énergique de l'huile de semen-contra. L'animal a été mis, il y a quelques minutes, sous ce grand entonnoir en verre, fermé au moyen d'un bouchon, et sur la partie interne duquel j'ai laissé tomber quelques gouttes (3 ou 4) d'huile de semen-contra, en tâchant de faire en sorte que le liquide se répande sur toute la paroi interne de l'entonnoir. La grenouille, après un stade d'agitation qui n'a duré que peu de temps, est tombée dans un état d'anesthésie complète. Si j'enlève l'entonnoir, vous voyez qu'il est inutile de recourir à des manoeuvres d'hypnotisation pour que l'animal reste couché sur le dos: il est totalement paralysé et a perdu entièrement son excitabilité réflexe. Même si on laisse tomber d'une certaine hauteur l'animal sur la table, on ne provoque pas le moindre mouvement. Comme le démontre la dépression de l'abdomen que présente la grenouille, la narcose est extrêmement profonde. Si je remets l'animal sous l'entonnoir, il succombera au bout de peu de temps. D'autre part, même en laissant la grenouille exposée à l'air libre, il est bien à craindre qu'elle ne se réveille plus de l'état de narcose où elle est plongée. Nous pouvons conclure de cette expérience que l'action toxique de l'huile de semen-contra est bien plus énergique et plus dangereuse pour la grenouille que celle de la santonine, puisque la minime quantité d'huile essentielle, dont les vapeurs ont été absorbées par la peau de la grenouille, a suffi pour tuer l'animal. Nous verrons ultérieurement que presque toutes les huiles éthérées possèdent une action narcotique analogue, précédée dans certaines circonstances

de phénomènes d'excitation; en outre toutes jouissent de la propriété de diminuer considérablement l'excitabilité réflexe et même de l'abolir entièrement.

Ne croyez pas que les grenouilles présentent seules cette sensibilité à l'action des huiles éthérées; elle est tout aussi prononcée chez les animaux supérieurs, tels que le lapin et le chien. Une dose de 2 gr. d'huile de semen-contra suffit pour tuer un lapin de 2 kilogrammes. En outre, vous savez que PEYRAUD a même soutenu qu'on pouvait provoquer chez le chien tous les symptômes de la rage en lui administrant l'huile de tanaisie. Ajoutons enfin que dans le cours de ces conférences nous aurons à insister à diverses reprises sur les propriétés microbicides que possèdent les huiles éthérées.

Il est donc évident que dans l'action vermifuge du semen-contra une part importante revient à l'huile éthérée renfermée dans cette substance et que le semen-contra, grâce à la *combinaison de la santonine avec cette huile éthérée*, pourra jouir de propriétés thérapeutiques que ne possèdent pas, ou seulement à un degré moindre, chacune de ces deux parties constituantes. J'ai surtout ici en vue la possibilité d'obtenir un effet énergique sur des organismes inférieurs, grâce à l'emploi combiné de ces deux substances à des doses peu actives par elles-mêmes. Je trouve un autre avantage de cette combinaison dans le danger minime de son emploi chez l'homme. L'expérience démontre que les huiles éthérées sont très lentement résorbées par la muqueuse intestinale et qu'en outre leur présence dans l'intestin rend plus difficile la résorption d'autres substances qui s'y trouvent avec elles. Après ingestion d'une dose déterminée de santonine, s'il se trouve en même temps une huile éthérée dans le tube digestif, la quantité de santonine résorbée sera moins grande que dans le cas où ce médicament s'y trouve seul. En d'autres termes, le danger d'une intoxication générale par l'administration d'une quantité déterminée de santonine est beaucoup moindre quand on associe à ce médicament une huile éthérée, et ce danger est encore atténué davantage, quand ces deux substances se trouvent combinées dans le même simple sous une forme particulière qui nous est encore inconnue, et qu'elles ne sont mises en liberté qu'à l'arrivée du simple dans l'intestin.

Emploi thérapeutique. Le semen-contra et la santonine qu'on en extrait constituent un médicament spécifique contre les *ascarides*. Quant à l'huile de semen-contra, elle n'est pas employée comme le dans la thérapeutique. Il y a plusieurs années, KÜCHENMEISTER se basant uniquement sur les expériences mal obser- ide-pharmacien") que la santonine est capable de

tuer les ascarides au bout d'un temps très court. Les médecins y crurent de bonne foi jusqu'au moment où des expériences précises vinrent démontrer la grande *résistance* offerte par ces parasites *à l'action de la santonine.* Même dans une solution sursaturée de santonine dans l'huile les ascarides continuent à vivre au moins pendant 40 à 50 heures, alors qu'on voit la santonine cristalliser à la surface de leur corps. D'après COPPOLA, les ascarides ne seraient nullement tuées par la santonine; cette substance déterminerait simplement chez eux un état maladif s'accompagnant de mouvements plus étendus. Il en résulte que *la santonine ne tue pas les ascarides.* L'on admet qu'elle chasse ces parasites de l'organisme en leur rendant le séjour dans l'intestin impossible. Mais la manière dont ce but est atteint nous est jusqu'ici complètement inconnue, et il est bien possible, comme l'admet COPPOLA, que sous l'influence de la santonine les mouvements des ascarides deviennent plus vifs. Nous voyons sous l'action de la santonine les ascarides quitter l'intestin à l'état vivant, mais jusqu'ici la cause de cette expulsion reste pour nous un mystère. De même, quand on place des ascarides dans une *infusion de semen-contra*, on constate qu'ils continuent à vivre dans ce milieu. ROSE semble donc avoir raison d'admettre que *l'huile de semen-contra aussi est incapable de tuer les ascarides.* L'expérience acquise au lit du malade démontre toutefois que ces parasites sont plus rapidement expulsés par l'administration du semen-contra que par celle de la santonine seule.

Le semen-contra et la santonine sont donc les médicaments les plus fidèles dont nous disposions pour provoquer l'expulsion des ascarides, notamment l'ascaride lombricoïde. Ils sont souvent inefficaces contre les autres nématodes, tels que l'oxyure vermiculaire, le trichocephalus dispar, et n'exercent pas la moindre action sur les cestodes.

Ne vous étonnez pas, Messieurs, que les médecins praticiens aient prescrit ces médicaments dans un but thérapeutique autre que celui que nous venons de signaler. Il est incontestable que le même médicament peut exercer son action sur divers organes et appareils et de ce chef donner lieu à des applications thérapeutiques différentes. Seulement pour que cette pratique soit vraiment rationnelle, il faut que l'étude des propriétés physiologiques du médicament démontre qu'il jouit d'une certaine affinité pour les organes et appareils sur lesquels le médecin veut agir, ou bien encore que l'expérience clinique aît démontré la réalité de cette affinité. Mais quand ni la physiologie ni la clinique ne nous apprennent rien de certain à ce sujet, je suis d'avis que nous avons tout au plus le droit d'essayer le produit en question dans les

cas où nous n'avons à notre disposition aucun médicament ni aucune méthode thérapeutique méritant quelque confiance. Je n'oserais dire que cette condition soit remplie pour ce qui concerne les diverses indications thérapeutiques, autres que celle sur laquelle nous venons d'insister, attribuées au semen-contra et à la santonine; on ne peut guère les qualifier de rationnelles. Ainsi, parce qu'on avait constaté l'action efficace du semen-contra et de la santonine dans l'incontinence nocturne d'urine et les convulsions chez les petits enfants où ces accidents étaient provoqués par la présence des ascarides dans l'intestin, on a préconisé ces médicaments pour combattre *l'incontinence nocturne d'urine* et les *convulsions*, même dans les cas où ces parasites n'étaient pas en cause. De même, à cause de la xanthopsie qui s'observe après l'administration de ces substances, on a cru pouvoir leur attribuer une action sur la rétine, sur l'acuité visuelle, et on les a prescrites aux malades chez lesquels l'acuité visuelle était diminuée à la suite d'une *atrophie ou d'une inflammation du nerf optique ou de la rétine.* Enfin, on a également administré la santonine comme *diurétique*, en se basant sur le fait que cette substance s'élimine par les reins et partant favorise la diurèse.

Je crois devoir vous déconseiller l'emploi du semen-contra et de la santonine dans ces divers cas. Leur utilité dans ces états morbides est problématique; en outre, nous pouvons arriver au but désiré grâce à d'autres moyens moins dangereux pour le malade, ou bien il s'agit d'affections contre lesquelles nous sommes encore désarmés au point de vue pharmacothérapeutique.

Considérons maintenant le *mode d'administration du semen-contra et de la santonine* et la *dose qu'il convient de prescrire* pour arriver à expulser les ascarides de l'intestin.

Le semen-contra — et vous savez qu'au point de vue de la fidélité de l'action et de l'innocuité, je le place au-dessus de la santonine — se donne de préférence en nature, mélangé à du sirop simple. On obtient ainsi l'électuaire de semen-contra. Son goût mauvais constitue, pour plusieurs d'entre nous, un des souvenirs les plus désagréables de notre enfance, et Dickens a très bien compris l'aversion que produit l'usage de cette potion, en nous le décrivant dans Nicolas Nickleby, d'une manière magistrale, comme une des punitions les plus sévères, auxquelles le directeur inhumain d'un pensionnat peut recourir pour maintenir la discipline parmi ses élèves. On mélange intimement 2 à 4 grammes de semen-contra avec 30 à 50 grammes de sirop, et on donne de cet *électuaire* deux cuillerées à café par jour, de préférence le matin et le soir; car les effets du semen-contra et de la santonine sont certains quand on administre de *petites doses d'une manière*

répétée. Au contraire, si l'administration a lieu en une fois et à forte dose, l'effet ne se produit pas, ou au moins ne se produit qu'en exposant le malade à de dangers graves. Tout en produisant des effets thérapeutiques excellents, l'électuaire de semen-contra n'en constitue pas moins une préparation d'une saveur extrêmement désagréable et provoquant le dégoût. Aussi, du moment que les enfants éprouvent de la difficulté à avaler cette vilaine confiture, le médecin intelligent et humain renonce à cette préparation. Il a alors recours à *l'infusion de semen-contra*, qui est administrée à l'enfant sous forme de *lavement* tiède au moment du coucher, et cela pendant plusieurs jours consécutifs. Ce procédé réussit presque toujours, principalement dans les cas où les ascarides se trouvent dans la partie inférieure du tractus intestinal. Grâce à ce mode d'administration, on atteint un double but: on favorise la défécation et on provoque l'expulsion des ascarides, effet qui n'est obtenu par l'administration interne qu'en associant au semen-contra l'huile de ricin ou un autre purgatif; car toujours, outre le vermifuge, on devra faire prendre au petit malade un médicament destiné à „déblayer le terrain".

Depuis plusieurs dizaines d'années, les médecins prescrivent presque exclusivement la santonine. Comme j'ai déjà eu l'occasion de le dire, je ne suis pas partisan de cette manière de faire. Bien souvent, après avoir administré vainement la santonine, on obtient un succès éclatant grâce à l'emploi du semen-contra. Ce dernier mérite donc la préférence au point de vue de la fidélité de l'action. Mais, comme je le disais à l'instant, il a aussi l'avantage d'être moins dangereux. Grâce à l'absorption facile de la santonine par le sang, cette substance détermine souvent des phénomènes d'intoxication, qui ne s'observent pas après l'administration du semen-contra, parce que dans ce dernier cas la quantité de santonine résorbée est beaucoup moins considérable. La *santonine s'administre le soir à la dose de 25 à 100 milligrammes, consécutivement pendant plusieurs jours*. Notre pharmacopée indique comme dose maxima 100 milligrammes par prise, et 300 milligrammes [1]) par jour. Je vous conseille comme règle générale de rester, dans vos ordonnances, au-dessous de ces doses maximales, et certai-

---

[1]) Ces doses maximales (Thérap. génér., p. 88) signifient que le pharmacien n'est pas autorisé à exécuter une ordonnance où ces doses sont dépassées, à moins que le médecin ne fasse suivre la dose prescrite d'un signe d'exclamation indiquant qu'il a cru nécessaire de dépasser la dose maximale. Il n'est jamais entré dans l'intention de la loi d'imposer par cette indication une règle fixe au médecin. Il peut à loisir prescrire la dose qui lui semble la plus convenable, pourvu qu'il le fasse en connaissance de cause; c'est ce qu'il indique par le point d'exclamation dont il fait suivre la dose dépassant la dose maximale.

nement de ne jamais les dépasser quand l'urine prend une teinte franchement jaune ou quand le malade accuse de la xanthopsie. La proposition de DEMME, de combiner la santonine au calomel, semble de tous points recommandable.

L'administration de la santonine en nature satisfait entièrement aux exigences du „jucunde", principalement quand on la prescrit sous la forme de *pastilles de santonine (trochisci santonici)*, qui sont officinales dans notre pharmacopée. Elles renferment pour une partie de santonine vingt parties d'un mélange de sucre et de chocolat; chaque pastille contient 50 milligrammes de santonine. On commence par faire prendre une pastille le soir, pour augmenter progressivement jusque 2 ou 3 pastilles. Seulement, je le répète, ce mode d'administration ne satisfait pas entièrement aux exigences du „tuto", et vous oblige d'être toujours sur vos gardes au point de vue de l'intoxication, qui se produit surtout avec une très grande facilité chez les enfants dont le système nerveux est irritable. C'est pour cela que DEMME a conseillé de ne prescrire aux enfants entre 1 et 8 ans qu'une dose de 10 à 30 milligrammes à la fois, et de restreindre la dose journalière à 60—100 milligrammes.

Dans ces derniers temps on a administré la santonine sous forme de *santonate de sodium*. Si je vous demandais votre opinion au sujet de l'emploi thérapeutique de cette substance, et si vous lui donniez votre approbation, ce serait pour moi la preuve que je me suis exprimé avec bien peu de clarté. Sachez, en effet, que le santonate de sodium se dissout dans l'eau avec une extrême facilité. Dès lors, que le médicament soit pris à l'intérieur ou bien qu'il soit injecté sous la peau, dans l'un cas comme dans l'autre, il passera très facilement dans le sang. L'on admet, il est vrai, qu'une partie du médicament est abandonnée par le sang et passe dans l'intestin, où il peut produire son effet vermifuge; on dit même avoir observé, après injection sous-cutanée, une coloration rouge des fèces, bien que je n'aie pu contrôler le fait chez des lapins. Mais qu'importe, puisque le médicament, circulant librement dans le sang, peut atteindre le système nerveux central et déterminer beaucoup plus rapidement que la santonine des symptômes d'intoxication? N'est-ce point là un traitement en contradiction formelle avec le „non nocere", le premier des devoirs du médecin —, et peut-on en conscience prescrire un médicament sous une forme dont on connaît les dangers, quand on dispose d'autres formes médicamenteuses plus fidèles et beaucoup moins dangereuses? Que le toxicologue se serve du santonate de soude tant qu'il le veut pour étudier l'action physiologique de la santonine — dans les expériences sur les grenouilles et les lapins nous l'employons de

préférence, précisément parce que nous voulons provoquer chez eux les symptômes d'intoxication pour les analyser de plus près — mais qu'une fois pour toutes le médecin renonce à l'emploi de cette combinaison.

Tout récemment une autre combinaison a été proposée; il s'agit d'une combinaison chimique de la santonine avec l'hydroxylamine, à laquelle on a donné le nom de *santoninoxime.* La discussion est à peine ouverte au sujet de l'efficacité de cette substance. CANNIZARO et COPPOLA prétendent qu'elle est beaucoup moins soluble que la santonine, qu'elle n'est pas ou du moins fort peu résorbable, qu'elle ne détermine pas de xanthopsie et que néanmoins une dose de 50 à 300 milligrammes suffit pour provoquer l'expulsion des ascarides, pourvu qu'on ne néglige pas d'administrer en même temps un laxatif. Cependant ce qui nous intéresse le plus, c'est de savoir si la santoninoxime mérite d'être préférée au semen-contra, tant au point de vue de la fidélité de l'action que de l'innocuité relative; or, à ce sujet il règne le silence le plus profond.

DIX-HUITIÈME CONFÉRENCE.

Anthelmintiques. Médicaments ténifuges.

Ténicides; remarques générales concernant les conditions nécessaires pour obtenir l'effet thérapeutique désiré.

Écorce de grenadier (*C. granatorum*). *Pelletiérine* et isopelletiérine. Analogie de l'action physiologique de la pelletiérine avec celle du curare ou de la vératrine. Signification de la présence de l'acide tannique dans l'écorce de grenadier. Emploi thérapeutique. Action de la décoction d'écorce de grenadier et de la pelletiérine sur le ténia. Modes d'administration de l'écorce de grenadier. Décoction de grenadier. Extrait de grenadier. Pelletiérine. Tannate de pelletiérine. *Rhizome de fougère mâle* (*rhizoma filicis maris*). Cas d'empoisonnement. Filicine et acide filicique. Action physiologique de l'acide filicique. Emploi thérapeutique. Action de la fougère mâle et de l'acide filicique sur le ténia (solium et médio-canellata), le botriocéphale, l'anchylostome duodénal. Modes d'administration de la fougère mâle; fougère mâle en nature; extrait éthéré de fougère mâle. Différence de la teneur en acide filicique de l'extrait frais et conservé. Inconvénient de l'emploi simultané des huiles grasses. Acide pannique. *Fleurs de kousso (flores koso)*. Koussine. Emploi thérapeutique. Action du kousso sur le ténia. Modes d'administration du kousso et de la koussine. *Kamala*. Kamaline. Emploi thérapeutique. Modes d'administration. Autres médicaments pouvant rendre des services comme anthelmintiques: huile de foie de morue, chloroforme, huile de térébenthine, huile de croton, etc. Anthelmintiques des Indes orientales et occidentales: semences d'arec, arécoline, cocos nucifera, urostigma doliarum, moussanine, embelas ammoniae.

Messieurs. Les quatre autres anthelmintiques, dont il nous reste à parler — je passe sous silence le tanacetum, le chenopodium, etc., qui depuis longtemps sont tombés dans l'oubli — sont tous des ténicides ou anticestodiques, comme les appelle CANTANI. On les prescrit contre le ténia, le bothriocéphale, en un mot contre les cestodes.

Tandis qu'avec la santonine l'effet anthelmintique s'obtenait par l'administration répétée de petites doses qui finissent par amener l'expulsion du ver, avec les vermifuges dont il va être question le but est atteint grâce à l'administration d'une dose unique mais considérable. Pourque la santonine produise les bons effets qu'on

en attend, il faut astreindre le malade à une diète déterminée, il faut, d'une manière générale, nourrir les enfants moins abondamment qu'à l'ordinaire. Les points dont il faut tenir compte, avant, pendant et après l'administration du ténifuge, sont encore bien plus nombreux et plus importants, si l'on veut que la médication soit instituée avec succès. Comme il arrive souvent dans la vie, c'est encore ici de petits détails que dépend le succès. Celui qui ne considère pas ces détails comme indignes de son attention, celui qui institue le traitement ténifuge suivant toutes les règles de l'art, — tel Béranger Féraud qui, grâce à un traitement plein de détails précis, put débarrasser plus de 1800 malades de leur ténia —, épargnera à ses malades l'ennui considérable d'une cure plusieurs fois répétée. C'est à ce dernier inconvénient qu'on expose le malade quand, après avoir prescrit le ténifuge, le médecin considère sa tâche comme terminée. La veille du jour arrêté pour la cure, le malade jeunera ou du moins ne prendra que du laitage (quelques médecins recommandent le hareng à l'ail). Le jour même de la cure le malade gardera le lit. Il entreprendra la cure le matin; il la commencera et la terminera par la prise d'un purgatif. On recommandera au malade de résister autant que possible à la tendance au vomissement et à la diarrhée et de s'abstenir le plus longtemps possible d'aller à la garde-robe. Quand le besoin de la défécation sera devenu irrésistible, le malade s'assied sur un large vase de chambre à moitié rempli d'eau tiède. En observant toutes les précautions que nous venons d'indiquer, on favorise l'expulsion du ver solitaire. Une fois celle-ci accomplie, on s'assurera que la tête du parasite a été bien expulsée. Dans les cas où la tête manque, on ne répétera pas la cure avant un mois ou au moins avant que des proglottides se soient montrés de nouveau. Tels sont les principaux détails du traitement préconisé par Bérenger Féraud; en ne les perdant pas de vue, vous épargnerez à vos malades bien des embarras inutiles et bien des désagréments.

Les ténifuges dont nous parlerons, et dont les trois premiers sont officinaux, sont: 1. l'écorce de grenadier, 2. la fougère mâle, 3. le kousso, 4. le kamala.

I. Écorce de grenadier (cortex granatorum). Notre nouvelle pharmacopée désigne sous ce terme *l'écorce de la racine* du Punica granatum (myrtacée), et non, comme autrefois, l'écorce du tronc. En outre, elle exige que cette écorce renferme au moins 1°/₀ d'alcaloïdes sous forme de chlorhydrate. Les alcaloïdes de l'écorce de grenadier ont été découverts par Tanret, qui leur donna le nom de *pelletiérine* (ainsi appelée du nom de Pelletier) et d'isopelletiérine. Ces deux alcaloïdes sont des ténifuges, mais il n'en est pas

de même des autres alcaloïdes cristallisables qu'on retire de l'écorce de grenadier, la pseudopelletiérine et la méthylpelletiérine. Ces deux derniers alcaloïdes n'exercent pas la moindre influence sur le ténia. On voit que notre pharmacopée est vraiment peu exigeante, puisque la moitié et plus des alcaloïdes, renfermés dans l'écorce même, peut être dépourvue de toute efficacité.

A part ces alcaloïdes, l'écorce de grenadier en renferme encore d'autres: la granatoline, la granatonine, la granaténine, la granatine etc. CIMICIAN et SILBER, qui viennent de les décrire dernièrement, font ressortir surtout le fait que la granatoline est de tous points une tropine plus riche en hydrocarbure: la formule de la tropine est $C_7 H_{12} ONCH_2$, celle de la granatoline $C_8 H_{15} ONCH_2$. A côté de ces alcaloïdes nous trouvons dans l'écorce susdite des traces d'une huile éthérée, de la gomme, de la mannite, et une quantité de *tannin* tellement considérable que les peuples de l'antiquité se servaient de cette écorce pour tanner le cuir. Cet acide tannique joue d'ailleurs un rôle considérable dans l'action médicamenteuse de l'écorce, comme nous le verrons dans un instant.

L'action physiologique de la *pelletiérine* a été étudiée par DUJARDIN-BEAUMETZ, ROCHEMURE, PRÉVOST, SCHRÖDER et CORONEDI. Administré à haute dose aux animaux à température constante ou à température variable, cet alcaloïde paralyse les appareils périphériques de la locomotion; il pourrait même, d'après les uns, paralyser les terminaisons ultimes des nerfs moteurs (action du curare), tandis que d'après d'autres ce serait la fibre musculaire striée elle-même qui serait paralysée sous son influence (action de la vératrine). D'après SCHRÖDER, la pelletiérine aurait pour effet d'abolir entièrement l'excitabilité musculaire, après une période pendant laquelle la fibre musculaire donne en se contractant la courbe dite de la vératrine, c'est-à-dire une courbe myographique dont la partie ascendante est normale, mais dont la partie descendante est considérablement allongée, parce que la fibre contractée ne se relâche que très lentement. Outre son action périphérique sur les fibres musculaires striées, la pelletiérine possède encore une action bien marquée sur les fibres lisses, dont elle rehausse la contraction, pour l'abolir ensuite (CORONEDI), et, selon quelques auteurs, une action paralysante sur les terminaisons du nerf vague dans le coeur (action de l'atropine). Chez la grenouille, la pelletiérine n'exerce pas seulement son action sur les appareils nerveux périphériques, mais agit également sur le système nerveux central, dont l'excitabilité réflexe se trouve augmentée, au point qu'on voit parfois le tétanos se produire sous son influence. Quand la dose administrée est considérable, cette augmentation de l'excitabilité réflexe fait rapidement suite à un épuisement général avec dépression du sys-

tème nerveux central, et l'on voit alors se produire la paralysie musculaire dont nous avons parlé à l'instant. L'excitation des appareils centraux qui président au mouvement, par l'administration de faibles doses, la paralysie des appareils moteurs périphériques sous l'influence des doses fortes, rappellent d'une manière saisissante l'action du curare et de la strychnine. Chez les mammifères l'administration de la pelletiérine provoque également une augmentation de l'excitabilité réflexe et une excitation du centre vaso-moteur, qui en dépend. Puis on voit se produire la paralysie des terminaisons du nerf vague dans le coeur; les mouvements deviennent difficiles; l'animal a de la peine à se maintenir en équilibre; enfin la mort survient au milieu des phénomènes d'une paralysie généralisée avec arrêt de la respiration. Au sujet des détails de l'action toxique de la pelletiérine il reste cependant des divergences bien marquées entre les différents expérimentateurs; divergences d'ailleurs bien explicables, parceque les doses et les préparations employées présentaient des différences évidentes. Mais ce qui nous intéresse surtout, c'est que chez l'homme, à la suite de l'administration de petites doses, l'on observe constamment des étourdissements, des troubles de la vue, une sensation particulière de faiblesse dans les jambes, parfois aussi des nausées, des vomissements, des tiraillements et des contractions dans certains groupes musculaires (principalement dans les muscles du mollet). La pelletiérine est donc en tout cas un médicament nervin, portant particulièrement son action sur le système nerveux central et sur certains appareils périphériques qui en dépendent. En vertu de son action physiologique, elle peut provoquer des phénomènes graves d'intoxication qui peuvent même, dans certains cas, avoir la mort pour conséquence.

Bien que l'acide tannique, qui se trouve dans l'écorce de grenadier dans la proportion de 25—30°/₀, n'exerce aucune action spécifique sur le système nerveux ou sur le ver solitaire, sa présence n'en a pas moins une grande importance pour l'emploi thérapeutique de cette écorce. C'est grâce à sa combination intime avec l'acide tannique que la pelletiérine n'est mise en liberté que dans l'intestin. Le tannin rend donc plus difficile le passage de cet alcaloïde dans le sang et s'oppose ainsi, jusqu'à un certain point, à l'apparition des phénomènes généraux dus à son absorption.

Emploi thérapeutique. KÜCHENMEISTER et SCHRÖDER ont démontré que le ténia meurt dans une infusion d'écorce de grenadier ou dans une solution de pelletiérine. Le ténia solium succombe au bout de 3 heures dans une décoction d'écorce de grenadier; le ténia serrata du chat est tué au bout de 10 minutes, quand on le met dans une solution de pelletiérine de 1: 1000. On peut donc

conclure que l'écorce de grenadier, la pelletiérine et l'isopelletiérine sont des ténicides dans la vraie acception du mot.

C'est seulement dans le cours de ce siècle que l'écorce de grenadier a été considérée en Europe comme un ténifuge de valeur, dont l'action est des plus fidèles. Nous croyons inutile d'insister de nouveau sur les symptômes toxiques qu'elle peut déterminer grâce à la pelletiérine qu'elle contient, symptômes qui consistent surtout en nausées, vomissements, vertiges, et même parfois en convulsions. Aussi ne faudra-t-il en prescrire l'emploi que dans les cas où la présence des cestodes a été constatée de la manière la plus certaine. Bien que la pelletiérine semble le seul principe actif de l'écorce, l'emploi de celle-ci n'en reste pas moins rationnel, même aujourd'hui que nous pouvons prescrire la pelletiérine en nature. C'est qu'en effet, comme nous avons déjà fait observer, le tannin renfermé dans l'écorce de grenadier rend plus difficile l'apparition des symptômes généraux dus à l'absorption de la pelletiérine. Dès lors l'emploi de l'écorce est toujours moins dangereux que celui de la pelletiérine.

Le *mode d'administration* le plus habituel et, comme une longue expérience l'a démontré, celui dont l'action est la plus fidèle, est le *macéré-décocté*. On laisse macérer pendant 24 heures, à la température ordinaire, soixante grammes d'écorce de grenadier finement divisée dans un litre d'eau; puis on fait bouillir à une douce chaleur jusqu'à réduire le liquide à 200 grammes, après quoi on le passe à travers un tamis. Si on le juge nécessaire, on ajoute à la décoction un correctif du goût. La potion est administrée le matin à jeun, en 3 ou 4 fois, dans l'espace de 3 à 4 heures. Voici comment on formule ce macéré-décocté:

℞ Corticis radicis granatorum grm. 60,
leniter contusa, macera per nychthemeron cum aqua destillata kgrm. 1,
dein coque leni calore per horas XII
ad remanentem quantitatem grm. 200.
d. s. prendre un quart de la potion toutes les heures.

KAMNITZER a objecté à ce mode d'administration que la pelletiérine s'évapore pendant la coction, mais VON SCHRÖDER a démontré que c'est là une objection purement théorique. KAMNITZER semble avoir perdu de vue que, malgré que les sels de pelletiérine perdent par ébullition une partie de leur alcaloïde, l'écorce de grenadier ne peut nullement être assimilée à une simple solution de pelletiérine. Nous ne connaissons pas la forme sous laquelle la pelletiérine est renfermée dans l'écorce de grenadier, mais ce qui est incontestable, c'est que le macéré-décocté renferme encore la pelletiérine en quantité suffisante. La conclusion de KAMNITZER que l'action du macéré-décocté serait uniquement due au tannin

qu'il contient, n'est donc nullement motivée et, si je crois devoir vous la citer, c'est uniquement pour vous faire voir comment une conclusion inexacte entraîne après elle des hypothèses risquées et insoutenables.

Dans notre pharmacopée — seconde et troisième édition — se trouve indiqué, parmi les préparations galéniques non obligatoires, l'extrait de grenadier. Il ne s'agit pas d'un extrait aqueux, comme celui dont le Dr. DE VRIJ a recommandé l'usage pour les Indes, et qu'on prépare en évaporant jusqu'à siccité la macération aqueuse de l'écorce. L'extrait de la pharmacopée est un extrait alcoolique, qui s'obtient en traitant simplement l'écorce de grenadier par l'alcool dilué. Il renferme par conséquent à la fois la pelletiérine et l'acide tannique. VON SCHROEDER a proposé de le préparer au moyen du macéré-décocté, débarrassé du tannin (par addition d'un excès d'eau de chaux), et soumis à l'évaporation. La décoction ainsi préparée lui paraît déjà préférable à la décoction ordinaire, l'extrait débarrassé du tannin préférable à celui qu'indique la pharmacopée. La décoction et l'extrait, ainsi préparés, peuvent être considérés comme des solutions à peu près pures de pelletiérine; mais puisque, avant de les faire prendre, VON SCHROEDER fait ajouter à l'extrait comme à la décoction, une certaine quantité d'acide tannique, dans le but d'empêcher une résorption trop rapide de la pelletiérine, l'on se demande involontairement si cette modification de la préparation n'est pas peine perdue. Les alcaloïdes actifs de l'écorce de grenadier étant facilement solubles dans l'eau, il est indifférent de se servir de l'extrait aqueux ou de l'extrait alcoolique. La quantité d'acide tannique, renfermée dans l'un et l'autre, sera sensiblement la même, et, pour les raisons déjà indiquées, sa présence est avantageuse pour l'administration du médicament.

Les avis diffèrent relativement à la dose d'extrait qu'il convient d'administrer. L'extrait aqueux entièrement sec et pulvérulent de DE VRIJ semble conduire au but déjà à la dose de 4 grammes, à raison d'un demi-gramme tous les quarts d'heure. Cependant, pour l'extrait préparé d'après les indications de la pharmacopée, on indique en général 8 à 10 et jusqu'à 12 grammes, comme dose nécessaire pour provoquer l'expulsion du ver solitaire. Cela s'accorde avec la donnée que 1 partie d'extrait correspondrait à 6 parties d'écorce. Depuis que pour la préparation de l'extrait, on se sert exclusivement de l'écorce riche en pelletiérine, je suis plutôt disposé à vous recommander l'emploi des petites doses du Dr. DE VRIJ, dans les cas où vous vous servez de l'extrait sec. L'emploi de cette poudre sèche est sans aucun doute beaucoup plus commode et plus agréable pour le malade que l'ingestion d'une grande

quantité de liquide; seulement, je n'oserais pas affirmer que l'effet est aussi sûr, ne possédant pas les observations nécessaires pour trancher la question.

La pelletiérine, administrée sous forme de tannate de pelletiérine, donne d'excellents résultats. En France, cette préparation est même préférée à la décoction du grenadier. Ce mode d'administration présente l'avantage indéniable de n'exiger qu'une petite quantité de médicament pour amener l'expulsion du ver solitaire. L'usage de la pelletiérine répond donc entièrement au précepte „jucunde"; en outre, il satisfait aux exigences du „tuto", car la résorption du tannate de pelletiérine se fait beaucoup plus difficilement que celle des autres sels de cet alcaloïde, et son emploi est presque constamment suivi d'effet, ce qui n'est pas toujours le cas pour le sulfate de pelletiérine. D'après Dujardin-Beaumetz et Béranger-Féraud, une dose de 400 milligrammes de tannate de pelletiérine serait suffisante pour provoquer la mort et l'expulsion consécutive du ténia. Voici la formule donnée par ces auteurs; on y part du sulfate de pelletiérine, qu'on transforme en tannate, grâce à l'addition d'un excès d'acide tannique:

℞ Pelletierini sulfurici mgr. 350–400.
acidi tannici gr. 1.3—1.50.
aquae gr. 30.
d. s. à prendre en 2 ou 3 fois, à une demi-heure d'intervalle.

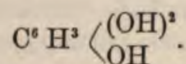
En administrant le médicament sous cette forme, on empêche dans une large mesure l'absorption de la pelletiérine et l'apparition des phénomènes d'intoxication, sans toutefois pouvoir les écarter d'une manière absolue; à mon avis le danger d'empoisonnement est toujours un peu plus grand qu'en employant la décoction. Par contre la pelletiérine, dont le prix a beaucoup diminué dans ces derniers temps, présente l'avantage d'être plus efficace que la décoction d'écorce de grenadier.

Dujardin-Beaumetz, se basant sur l'analogie existant entre l'action physiologique de la pelletiérine et celle du curare, etc., a administré cet alcaloïde dans le tétanos et dans la maladie de Ménière. Le résultat de cette tentative thérapeutique n'a guère été encourageant.

2. Rhizome de fougère mâle. La fougère mâle (aspidium filix mas, filicinée) peut être considérée comme un médicament ténicide aussi fidèle que l'écorce de grenadier. Elle a des partisans convaincus, qui la préfèrent même à l'écorce de grenadier, à cause de sa toxicité peu marquée. Mais elle ne mérite pas cet excès d'honneur. Confiant dans l'innocuité de ce médicament — tout au plus lui attribuait-on l'inconvénient de provoquer quelques

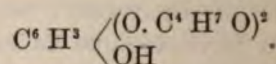
nausées ou vomissements —, on l'a administré pendant ces dix dernières années à des doses de plus en plus élevées, et maintes fois il en est résulté une intoxication grave. On a décrit 23 ou 24 cas d'empoisonnement produits par l'ingestion de fortes doses de fougère mâle; quatre d'entre eux se sont terminés par la mort (Poulsson, Paltauf). A ce propos, on ne peut s'empêcher de déplorer que des expériences aussi chèrement acquises semblent nécessaires pour que les médecins s'imprègnent de ce principe inébranlable, à savoir: que tout médicament est un poison et que les substances même les plus inoffensives, quand elles sont administrées à la dose ordinaire, peuvent mettre la vie en danger dès qu'on les donne à dose élevée (Conférence IV). J'ose espérer, Messieurs, que ce principe dominant de la pharmacothérapie générale restera toujours gravé dans votre esprit. Mais à quelque chose malheur est bon. Dans ces derniers temps on s'est mis avec plus de zèle à étudier de près l'action physiologique des principes constituants de la fougère mâle, et l'on s'est efforcé d'en isoler les principes actifs.

Permettez-moi d'attirer d'abord votre attention sur ces derniers. La *fougère mâle* renferme une *huile éthérée* en petite quantité, une *huile grasse*, un principe amer, et des quantités assez considérables de *sucre* et de *tannin*, soit environ $10^0/_0$ de chacun d'eux. A côté de ces divers éléments, elle renferme comme principe actif *l'acide filicique*, isolé par Luck. Cest à Poulsson, que revient le mérite d'avoir démontré récemment que l'acide filicique, substance très toxique et se présentant sous forme d'une poudre amorphe, d'un blanc de neige, insoluble dans l'eau, mais facilement soluble dans les alcalis et les huiles, est l'hydrate de la *filicine*. La filicine est un anhydride dépourvu de toute action physiologique, se présente sous forme de beaux cristaux très difficilement solubles, et correspond probablement dans sa constitution chimique à l'ester di-isobutyrique de la phloroglucine:



$$C^6 H^3 \left\langle {(OH)^2 \atop OH} \right. .$$

Phloroglucine.



$$C^6 H^3 \left\langle {(O.\,C^4 H^7 O)^2 \atop OH} \right. .$$

Ester di-isobutyrique de phloroglucine (filicine?).

Poulsson démontra en outre que la filicine et l'acide filicique peuvent se transformer l'une dans l'autre avec la plus extrême facilité. On se trouve ici en présence de deux modifications chimiques de la même substance, douées d'actions physiologiques différentes; et ainsi se trouvent facilement expliquées la confusion et la contradiction qui n'ont cessé de règner jusqu'à ce jour sur ce sujet dans la littérature médicale. Poulsson ne se prononce pas sur le point de savoir si la filicine est par elle-même une substance inactive, ou bien si l'absence

de toute action physiologique ne dépend que de son insolubilité. Par contre, il a pu déterminer les *effets physiologiques de l'acide filicique*, qui se forme d'une manière constante quand on dissout la filicine dans un liquide alcalin. Ainsi, chez la grenouille, il observa la paralysie du système nerveux central, précédée de l'excitation peu prononcée du même système; la diminution de l'activité des fibres musculaires striées; la paralysie du coeur, due en partie à la paralysie des fibres cardiaques, en partie à la paralysie des centres automatiques. Chez les mammifères (lapin), l'injection dans le sang provoque la paralysie des muscles; l'exagération des réflexes; le tétanos, suivi de la paralysie de tout le corps; la paralysie du coeur survient tardivement. La pression sanguine n'est pas modifiée, mais il se produit de l'albuminurie et de la glycosurie; celle-ci résulte probablement de la phloroglucine ou de la formation d'un acide glycuronique encore inconnu, car on voit parfois l'urine dévier à gauche le plan de la lumière polarisée. QUIRLL, PRÉVOST et BINET instituèrent leurs expériences, non pas avec l'acide filicique, mais avec l'extrait éthéré de fougère mâle renfermant cet acide. Leurs résultats concordent, dans les grandes lignes, avec ceux de POULSSON. En outre, dans les cas d'empoisonnement, observés chez l'homme et dont l'issue fut fatale, les principaux symptômes observés furent le coma, une faiblesse musculaire généralisée, des convulsions, le tétanos, l'ictère, l'albuminurie, l'affaiblissement du coeur.

Emploi thérapeutique. Ce n'est pas seulement l'empirisme qui démontra l'efficacité de l'extrait de fougère mâle comme ténifuge et en fit, entre les mains de marchands habiles, un remède secret, acheté à des prix très élevés par LOUIS XVI et FRÉDÉRIC LE GRAND; l'expérimentation directe a pleinement démontré que ce médicament est un ténicide excellent. KUCHENMEISTER plaça des ténias dans une macération de fougère mâle et les vit succomber en moins de quatre heures. La fougère mâle n'est pas seulement un remède très estimé contre le ténia solium, mais encore et surtout contre le ténia mediocanellata, ainsi que contre le bothriocéphale, l'anchylostome duodénal et contre le cysticerque celluleux. D'accord avec un grand nombre d'auteurs français, qui attribuent l'action ténicide à une „oléo-résine", je suis porté à admettre que l'huile éthérée n'est pas étrangère aux effets produits par cette plante, et les expériences récentes de KOBERT m'ont confirmé dans cette opinion. Enfin, je ne puis négliger de mentionner qu'un grand nombre d'autorités médicales placent la fougère mâle au-dessus de l'écorce de grenadier, au point de vue de la sûreté de l'action.

Comment faut-il prescrire la fougère mâle pour ne pas exposer le malade aux dangers d'une intoxication? *La racine réduite en poudre fine* et employée en nature présente sans aucun doute le moins

de danger, grâce à la forte quantité du tannin qui s'y trouve renfermé. Administrée à la dose de 10 à 15 grammes, suspendue dans de l'eau et accompagnée ou non d'un purgatif (calomel), elle a souvent été employée avec succès, surtout il y a quelques années. Mais ce mode d'administration est des plus désagréables et on lui a substitué dans ces dernières années *l'extrait éthéré de fougère mâle*, mentionné dans la dernière édition de notre pharmacopée. On prend une quantité arbitraire de racines et on l'extrait au moyen d'une quantité d'éther telle que l'extrait obtenu présente les propriétés suivantes: consistance du miel frais, coloration d'un vert foncé, solubilité complète dans l'éther, insolubilité dans l'eau. Cet extrait renferme, à côté d'une huile grasse et d'une huile éthérée, des quantités variables de filicine et d'acide filicique. Son activité et sa toxicité seront d'autant plus grandes que l'extrait renferme plus d'acide filicique, et elles seront d'autant plus faibles qu'il renferme plus de filicine. *L'extrait est d'autant moins actif qu'il est plus vieux*, parce que la quantité d'acide filicique, qui se transforme en filicine cristalline inactive, devient de plus en plus grande. L'acide filicique se résorbe encore plus facilement quand il est administré sous forme d'extrait de fougère mâle que dans le cas où l'on fait prendre au malade l'acide filicique en nature. L'huile grasse favorise la résorption de l'acide filicique, vu que les huiles grasses facilitent en général la résorption d'anhydrides et d'acides (voir plus loin la cantharidine). L'acide filicique est donc moins dangereux que l'extrait éthéré, d'autant plus qu'il jouit par lui-même de propriétés laxatives, si on l'administre à la dose d'environ 1 gramme. Bien que Poulsson ait attiré à bon droit l'attention des praticiens sur l'acide filicique, celui-ci n'a pas encore réussi à s'introduire dans la thérapeutique. En prescrivant l'extrait éthéré de fougère mâle chez l'adulte, nous devons ne pas dépasser la dose de 4 à 5 grammes, à laquelle on ajoute de la poudre de fougère mâle ou de la poudre d'écorce de grenadier de manière à obtenir une masse pilulaire. On prépare au moyen de celle-ci 60 pilules, par exemple, et on en fait prendre 10 à 15 toutes les demi-heures. *Comme purgatif on ne donnera pas au malade l'huile de ricin*, mais le calomel ou le séné; et la proposition, faite dernièrement par Leméré, de combiner l'extrait éthéré de fougère mâle au calomel dans une même émulsion mérite toute notre attention. La proscription de l'huile de ricin dans ces cas est pleinement justifiée par le fait que la résorption de l'acide filicique est favorisée par la présence d'une huile grasse, et que dans la plupart des cas d'empoisonnement qui ont été relatés, l'huile de ricin avait été administrée comme purgatif.

L'aspidium athamanticum de Natal et du Cap de Bonne Espé-

rance, qui porte le nom de Radix Uncomocomo et Radix pannae, ressemble sous plusieurs rapports à notre fougère mâle. Ce rhizome, qui est l'anthelmintique préféré des Caffres, renferme de *l'acide pannique* (KURSTEN) sous deux formes différentes, dont l'une est la modification active, l'autre la modification inactive, tout juste comme la filicine et l'acide filicique se trouvent à la fois l'un près de l'autre dans la fougère mâle. BOEHM a décrit dernièrement l'action physiologique de l'acide pannique actif. Nous n'y insisterons pas, parce que l'application thérapeutique de cette substance est trop incertaine, et trop peu étudiée.

3. LES FLEURS DE KOUSSO ont été maintenues dans notre pharmacopée, à côté de l'écorce de grenadier et de la fougère mâle. Au commencement et vers le milieu de ce siècle, elles ont acquis la renommée d'un bon ténifuge. Le kousso est fourni par l'hagenia abyssinica, plante de la famille des spiracées. L'élément constituant essentiel de ce simple est la *koussine*, substance cristallisable d'un beau jaune. Le kousso renferme, outre le tannin, de la cire, du sucre, de la gomme, une huile éthérée et des acides organiques. On sait que la koussine n'est pas un alcaloïde, mais voilà presque tout ce que l'on sait de sa constitution chimique et de ses propriétés physiologiques. Le ténia meurt dans une macération de kousso déjà au but d'une demi-heure, donc plus rapidement que dans les extraits analogues faits au moyen d'écorce de grenadier ou de fougère mâle. Outre leur action ténicide, les fleurs de kousso jouissent également de propriétés purgatives. De plus chez certains individus elles déterminent de la céphalalgie, des nausées, un sentiment de prostration, de l'angoisse précordiale; parfois, quand la dose était considérable, on a observé l'irrégularité des battements cardiaques et même, dans des cas très rares, probablement à la suite de doses très élevées, on a vu survenir une prostration profonde dont l'issue fut fatale.

Emploi thérapeutique. KÜCHENMEISTER, se fondant sur les expériences qu'il avait instituées et qui démontraient que le ténia succombe rapidement dans un extrait fait au moyen des fleurs de kousso, vanta ce médicament comme étant le meilleur des ténicides. Mais cette réputation s'est évanouie peu à peu, soit que la plante ne fût plus employé à l'état de fraîcheur nécessaire, soit qu'on se fût servi d'une drogue impure. Tel qu'on peut se le procurer aujourd'hui, le kousso doit céder le pas à l'écorce de grenadier et à la fougère mâle au point de vue de la sûreté de ses effets. De plus la seule forme convenable sous laquelle on puisse l'administrer est loin d'être agréable: 9 à 12 grammes de la poudre volumineuse doivent être absorbés en nature dans l'espace de 2

à 4 heures. Le malade doit donc, à chaque fois, avaler 3 à 4 grammes de cette substance pulvérulente sèche, ce qui constitue une masse considérable. On a tenté d'administrer le médicament sous forme de macéré-décocté, mais les résultats furent toujours moins bons que ceux obtenus par l'usage des fleurs en nature.

L'administration de la koussine, à la dose de 2 à $2^1/_2$ grammes, dans l'espace d'une heure, a été suivie de bons effets. On a également recommandé la koussinate de sodium. Ce sel soluble passe facilement dans le sang. Aussi n'est-ce pas à un tel médicament que vous vous adresserez de préférence, quand vous voudrez instituer une cure anthelmintique, sans faire du tort à vos malades.

N'est-ce pas remarquable que le kousso, préconisé avec tant d'aplomb à une époque relativement peu éloignée et dont tant de médecins ont chanté les louanges, soit actuellement de plus en plus relégué à l'arrière-plan? Ne méritait-il pas le rang honorable, que lui avaient assigné autrefois les autorités médicales de France et d'Angleterre, ou bien le dédain qu'on lui témoigne de nos jours est-il immérité? C'est une question à laquelle on ne pourra répondre que le jour où l'on sera complètement renseigné sur la composition chimique et l'action physiologique des fleurs de kousso.

4. Ce que nous venons de dire du kousso s'applique également au KAMALA. De même que les fleurs de kousso, les glandules du rottleria tinctoria (famille des euphorbiacées) aspirèrent pendant tout un temps à l'honneur d'être le meilleur ténifuge. L'élément principal, qui entre dans la composition de ce remède, est la *kamaline*, résine présentant une belle coloration, et d'où l'on peut retirer la rottlérine, matière colorante du groupe de l'anthracène, qui se trouve également renfermée dans l'aloës.

Emploi thérapeutique. Ce médicament, déjà décrit au 17e siècle par un Hollandais (RHEEDE, dans le „Hortus malabaricus"), est employé aux Indes avec le plus grand succès, comme anthelmintique. Il fut introduit en Europe par des médecins anglais. Il aurait une action aussi sûre que le kousso, et présenterait sur ce dernier l'avantage d'être plus agréable à prendre et d'être moins dangereux. De plus, comme il présente également des propriétés purgatives très marquées, on peut se passer de l'administration de tout purgatif quand on prescrit ce ténifuge. Malgré tous les avantages qu'on lui attribue, le kamala semble être pour nous, Hollandais, un remède superflu, car notre pharmacopée, qui mentionnait autrefois ce médicament, ne le cite plus dans sa dernière édition. Est-ce à bon droit ou à tort? Je ne saurais le dire. J'ajouterai toutefois que si vous désirez prescrire ce ténifuge, il faudra en faire prendre 4—12 grammes en poudre aux adultes. Chez les enfants âgé

moins de 5 ans, les doses seront évidemment beaucoup moindres il en sera de même d'ailleurs pour tous les autres ténicides. Autrefois, quand le kamala était encore fortement en honneur et qu'on pouvait probablement se le procurer dans un plus grand état de pureté qu'aujourd'hui, on administrait parfois une teinture de kamala.

Aux Indes le kamala est parfois employé localement dans les éruptions cutanées, même en cas de lèpre. Nous verrons ultérieurement qu'une autre substance purgative du groupe de l'anthracène, la chrysarobine (acide chrysophanique), dont la constitution se rapproche beaucoup de celle de la rottlérine, est employée utilement dans le même but.

Ce serait faire oeuvre vaine que d'énumérer, à côté des ténifuges déjà mentionnés, ceux qui furent employés à une époque antérieure à la nôtre, ou bien ceux dont le peuple se sert dans les différentes contrées de l'Europe, et qui, comme les semences de la citrouille ou de la courgue (Cucurbita maxima), méritent pleinement l'attention des médecins (Storch). Nous ne nous arrêterons pas non plus à ceux dont l'emploi a été recommandé par divers praticiens. De même qu'on prescrit parfois les anthelmintiques dans le but de combattre des phénomènes morbides qui n'ont aucun rapport avec la présence de vers dans l'organisme (l'écorce de grenadier et le kousso contre la malaria, la fougère mâle comme emménagogue, etc.), de même on obtient parfois une action anthelmintique réelle par l'emploi de certains médicaments dont l'indication thérapeutique principale est tout autre. Ainsi, il est de la dernière évidence qu'un lavement d'huile de foie de morue peut agir parfois d'une manière très efficace pour provoquer l'expulsion des ascarides, et que l'administration interne de chloroforme, de térébenthine, d'huile de croton, peut tuer le ver solitaire. Ces exemples, auxquels je pourrais ajouter la recommandation faite dernièrement de l'oxyde de cuivre et de la papaïne comme ténifuges, suffisent pour vous montrer que le médecin ne sera nullement en peine de trouver un médicament parmi le grand nombre de ceux dont il dispose, quand, dans un cas déterminé, il ne veut ou ne peut prescrire les anthelmintiques classiques.

Cependant, si votre pratique vous conduit jamais dans les possessions des Indes occidentales ou orientales, il peut être intéressant pour vous de savoir que la vulgaire noix d'Arec du palmier pénang (areca catechu, une arécacée), qui entre dans la constitution du bétel, a rendu plus d'une fois des services signalés comme anthelmintique dans nos possessions des Indes orientales. La noix d'arec doit ses propriétés à un alcaloïde, *l'arécoline*; dont la composition chimique se rapproche de celle de la pelletiérine, tandis qu'au

point de vue de l'action physiologique il rappelle à la fois la muscarine et la pelletiérine. La NOIX DE COCO (cocos nucifera) jouit pareillement d'une réputation anthelmintique, bien qu'il me soit impossible de vous citer le principe actif auquel elle doit cette propriété. Par contre, nous connaissons parfaitement le principe actif de l'UROSTIGMA DOLIARUM (Brésil), remède employé avec grand succès dans les Indes orientales contre l'ankylostome qu'on rencontre avec une si grande fréquence dans ces contrées. Ce principe actif, la *doliarine*, n'est pas un alcaloïde et rappelle par ses propriétés l'acide filicique. La doliarine est officinale au Brésil, et l'administration d'une dose de 100 à 200 milligrammes est suivie de l'effet désiré.

Enfin, je vous citerai encore la MOUSSANINE — extraite de l'acacia anthelmintica (Abyssinie) —, et l'EMBÉLATE D'AMMONIAQUE — sel d'ammonium de l'acide embélique, principe actif de l'embelia ribes (Indes occidentales). L'embélate d'ammoniaque $C^9 H^{13} O^2 NH^4$ a été étudié avec soin par CORONEDI et DURAND. Ils se sont convaincus que l'embélate d'ammoniaque et celui de soude sont peu toxiques pour l'homme et les animaux supérieurs, tandis qu'ils constituent des poisons énergiques pour les bactéries et les invertebrés. Par rapport à la fidélité de l'action ténicide, l'embélate d'ammoniaque se rapprocherait de la pelletiérine, qu'il surpasserait par son innocuité. En effet la dose ténicide (400 jusqu'à 500 milligr. pour l'adulte) ne serait suivie d'aucun effet désagréable ou inquiétant. Nonobstant ces recommandations chaleureuses, la question ne me semble pas encore jugée.

DIX-NEUVIÈME CONFÉRENCE.

Antizymotiques. Antiseptiques inorganiques: sulfites et hyposulfites; acide borique et borax; composés de silicium et de fluor.

Identité des antiseptiques et des bactéricides. But thérapeutique des antizymotiques. Division en antiseptiques et désinfectants. Indication des antiseptiques. Dangers qu'ils présentent pour les organismes supérieurs. Expériences du Dr. VAN DER HEYDE. Valeur thérapeutique des antiseptiques dans le traitement des maladies générales infectieuses. Action excitante exercée sur les fermentations par tous les antiseptiques, quand ils sont suffisamment dilués. Parti à tirer de cette propriété au point de vue de la pratique. Accoutumance des microbes aux antiseptiques, possibilité de modifier sous leur influence les propriétés vitales des microbes. Délimitation du groupe pharmaco-thérapeutique des antiseptiques.

Action des antiseptiques inorganiques, consistant en une modification du terrain nutritif, ou en des altérations moléculaires grossières produites dans le protoplasme des microbes.

Sulfites, hyposulfites et soufre. Recommandation des sulfites et des hyposulfites par POLLI. Leur action toxique d'après PFEIFFER. Leur action sur les microbes. Emploi thérapeutique. Le soufre comme antiseptique local (SEMMOLA, ALVARO ALBERTO). Explication de son action antiseptique possible par suite de sa transformation en sulfure alcalin et hydrogène sulfureux. *Acide borique.* Action sur les microbes. Action toxique à la suite de son usage externe ou interne. Action nuisible de l'ingestion de petites doses (FORSTER, SCHLENCKER). Emploi thérapeutique. Sel de JAENNICKE. Glycérine boriquée. *Borax.* Explication de son action en cas d'aphthes. Action anti-microbienne. Action physiologique et toxique. Emploi thérapeutique à l'intérieur et à l'extérieur. *Silicate de sodium.* Action sur les microorganismes. Action toxique. Emploi thérapeutique. *Acide fluorhydrique.* Action sur les bacilles de la tuberculose, emploi dans la tuberculose pulmonaire; *fluorhydrate de sodium et de calcium* comme substance antiseptique employée pour pansements. Action toxique d'après TAPPEINER. *Fluosilicate de sodium:* antiseptique pour pansements (THOMSON), *fluorure de bore* et *fluorhydrate de méthylène* contre la tuberculose pulmonaire.

Messieurs. Celui qui considère le nombre toujours croissant des „antiseptiques", que nous offre de nos jours le trésor thérapeutique, s'imaginera sans doute qu'à notre époque revient l'honneur d'avoir défini la vraie signification qui s'attache à la dénomination d'antiseptique et d'avoir, la première, appliqué ce nom. Cependant c'est là une profonde erreur. La confiance accordée à certains agents

antiseptiques dans le but de guérir les maladies contagieuses ou de s'opposer à leur extension, la connaissance de la propriété que possèdent toute une série d'agents chimiques d'empêcher la putréfaction et la décomposition, sont presque aussi vieilles que l'histoire de la médecine elle-même. Quant à la dénomination d'antiseptiques appliquée à un groupe déterminé de médicaments, on la trouve déjà, pour ne pas remonter trop loin en arrière, dans le titre d'une monographie publiée au 18[e] siècle; à la lire, on croirait avoir devant les yeux un écrit publié de nos jours [1]). Toutefois, depuis environ 25 ans, depuis la découverte des microbes pathogènes, la dénomination d'antiseptiques (ἀντι et σῆπσις, putréfaction) n'est plus entièrement conforme au but que le thérapeute poursuit par leur emploi. Ce but ne vise plus seulement à empêcher la décomposition et la putréfaction, mais avant tout à combattre l'infection et à guérir les maladies infectieuses. Aujourd'hui que la bactériologie a démontré que ce sont ces organismes microscopiques — les microbes — qui déterminent non seulement la décomposition et la putréfaction, mais encore les maladies infectieuses, le thérapeute désigne donc sous le nom d'antiseptiques des médicaments qui peuvent provoquer la mort de ces microorganismes. Le terme de bactéricide ou de microbicide (en France on a déjà préparé une microcidine) paraît jusqu'à un certain point préférable et semble exprimer d'une manière plus précise le but qu'on se propose. Cette dénomination n'est cependant pas non plus satisfaisante; en premier lieu, parce qu'un grand nombre de substances antiseptiques ne bornent pas leur action à détruire les bactéries, mais tuent également leurs germes et même rendent inoffensifs les ferments sécrétés par ces bactéries; en second lieu, parce que le but thérapeutique peut être également atteint par l'emploi de substances qui ne déterminent pas la mort des bactéries, mais bornent leur action à les rendre inoffensives pour l'organisme humain. Ces considérations m'engagent à vous proposer de désigner ce groupe de médicaments sous le terme commun *d'antizymotiques*: antiferments. Ils constituent entre nos mains des armes destinées à combattre et à empêcher les processus, que nous les appelions fermentation, putréfaction ou infection, qui sont en réalité tous des processus zymotiques (ζύμοον, levûre). Malgré cela, je ne voudrais pas renoncer au terme d'antiseptique. Notre terminologie médicale n'est certes pas celle qui justifie le moins l'adage: „Verba valent usu". Elle témoigne si peu de purisme que, sans sourciller ni rougir, nous désignons la suffocation par un terme

---

[1]) ALEXANDER: On the external application of antiseptics in putrid diseases, London, 1768.

qui signifie absence de pouls (asphyxie) et que nous donnons le nom de stéthoscope (lunette de la poitrine) à un instrument grâce auquel notre oreille perçoit plus facilement certains sons. Aussi je vous propose de diviser la classe des *antizymotiques* en deux groupes: les *antiseptiques vrais*, comprenant les médicaments employés en vue de détruire ou de combattre les causes des maladies infectieuses, et les *désinfectants*, médicaments qui non seulement s'adressent à la cause morbide, mais combattent également avec efficacité les conséquences qu'elle entraîne, spécialement en ce qui concerne la putréfaction et la décomposition. Les médicaments appartenant à ce deuxième groupe sont donc aussi désodorisants; grâce aux processus d'oxydation qu'ils provoquent, les produits qui résultent de la putréfaction sont transformés en substances inodores ou au moins dont l'odeur est moins désagréable. Dans beaucoup de cas les désodorisants sont des agents chimiques plus énergiques que les antiseptiques vrais.

Nous nous occuperons d'abord des *antiseptiques vrais*. Le but que le thérapeute se propose par leur emploi a été exposé il n'y a qu'un instant. Il veut détruire ou rendre inoffensifs les microorganismes se trouvant à la surface ou à l'intérieur du corps humain et qui y déterminent ou y ont déterminé des phénomènes infectieux, de telle manière que l'organisme n'ait plus à souffrir de leur présence. En employant à ce but des médicaments qui lui permettent de rendre inoffensifs les bactéries, leurs spores et les ferments sécrétés par ces bactéries, il n'a d'autre intention que d'exercer une action favorable sur l'organisme humain qui porte ces microorganismes. Il ne perdra donc jamais de vue les principes que nous avons exposés en traitant les caractères généraux des médicaments parasiticides (p. 235—237). Il aura toujours présent à l'esprit que les *antiseptiques vrais sont des poisons énergiques* (leur toxicité est 5 à 7 fois plus grande pour l'homme que pour les bacilles du charbon); et il ne tentera jamais de détruire ou de rendre inoffensifs, en recourant à l'action de ces substances toxiques, les microorganismes qui ont déjà pénétré dans le sang. Il lui est bien permis d'espérer qu'un jour on découvrira des agents capables de tuer les bactéries, sans exercer une influence nuisible sur les éléments cellulaires dont est constitué le corps humain. Les considérations, développées récemment par le Dr. EDINGER, qui croit avoir trouvé de tels agents dans les combinaisons des bases pyridiques ou quinoliques avec le sulfhydryle ou les sulfocyanates (comparez p. 121), et qui a préparé un sulfocyanate de benzoylquinoline, très bactéricide mais relativement inoffensif pour l'organisme animal, sont bien à même de ne pas nous faire regarder cette espérance comme absolument vaine. Cependant les expériences acquises jusqu'ici chez des animaux infectés artifi-

ciellement et traités par des antiseptiques nous prouvent qu'il est bon de ne pas se faire trop d'illusions à ce sujet. Ces preuves expérimentales, je les trouve dans les recherches de BEHRING sur la diphtérie, dans celles de SANTORI sur la morve, et en outre dans les expériences faites dans mon laboratoire par le Dr. VAN DER HEIJDEN, du Japon. Il provoqua la septicémie chez des lapins, puis communiqua la maladie à d'autres lapins en leur injectant sous la peau le sang des animaux malades. Du moment qu'il vit se manifester les premiers symptômes morbides et même plus tôt, il injecta à un certain nombre de lapins de cette seconde série une solution d'iode dans l'iodure de sodium, dans la veine jugulaire ou dans la veine crurale. Les animaux ainsi traités succombèrent tous beaucoup plus rapidement que les lapins atteints de septicémie qu'on avait abandonnés à leur sort. Bien que la solution d'iode dans l'iodure de sodium, dont l'expérimentateur s'était servi, fût à peine suffisamment concentrée pour tuer les bacilles de la septicémie, elle était assez toxique pour mettre des lapins bien portants à deux doigts de la mort et pour hâter la terminaison fatale des animaux déjà malades.

En outre, dans l'introduction générale à l'étude des parasiticides, j'ai déjà fait ressortir que la découverte d'un antiseptique, totalement inoffensif pour l'organisme humain et néanmoins sûrement mortel pour les bactéries, ne présenterait guère qu'une utilité secondaire pour la thérapeutique des maladies infectieuses. C'est qu'ici, moins que partout ailleurs, il ne suffit pas d'enlever la cause pour en voir disparaître les effets. Les antiseptiques sont totalement impuissants à combattre l'intoxication par les toxalbumines, les toxines et les autres produits de dédoublement, formés aux dépens des parties constituantes de l'organisme, et ce sont les symptômes de cette intoxication qui constituent les traits saillants du tableau morbide. Il devient de plus en plus évident, au moins en ce qui concerne les maladies générales infectieuses, que ce sera en particulier la connaissance des poisons sécrétés par chacun des microorganismes pathogènes qui nous conduira à une thérapeutique féconde en succès, et qu'avant peu nous reprendrons, de propos délibéré, la voie où a cheminé la thérapeutique empirique. C'est elle qui nous a mis entre les mains des contre-poisons, tels que la quinine contre la malaria, le salicylate de soude contre le rhumatisme articulaire aigu, les composés mercuriels contre la syphilis. A mesure que les poisons bactériens sécrétés au cours des maladies générales infectieuses seront mieux connus et que les doctrines des contre-poisons et de l'immunité se développeront davantage, nous verrons grandir notre espérance d'arriver un jour à combattre les maladies infectieuses d'une manière rationnelle en leur opposant des médiments antagonistes à action spécifique, des antidotes ou des antitoxiques physiologiques (p. 170, 172).

C'est pourquoi il me paraît également probable que l'usage des antiseptiques dans la thérapeutique des maladies infectieuses sera de plus en plus délaissé. A présent déjà on restreint de plus en plus leur emploi aux affections locales, et ce sont surtout les chirurgiens, les accoucheurs et les gynécologues qui se servent *journellement* de ces médicaments L'expérience nous apprend d'ailleurs jour par jour que le but poursuivi par l'usage des antiseptiques peut être atteint plus d'une fois sans qu'on ait recours à ces médicaments, pourvu qu'on s'applique à mettre en pratique, de la manière la plus scrupuleuse, la propreté hollandaise passée en proverbe, et qu'on l'observe sévèrement et sans jamais y faillir au cours des pansements et des opérations.

Il me reste à parler d'un autre point concernant les médicaments bactéricides eux-mêmes. En vous exposant la thérapeutique générale (p. 180), j'ai déjà attiré votre attention sur les recherches de Schulz et Biernacki, d'où il résulte que tous les médicaments antiseptiques jouissent de la propriété, surtout à dose très faible, de favoriser et d'activer dans certaines conditions la fermentation alcoolique. On peut en conclure que tous les antiseptiques activent la fermentation. Il est bien vrai que Lépine attribue le phénomène, observé par Schulz et Biernacki, à la destruction d'autres ferments renfermés dans la levûre, de manière que la fermentation elle-même en devienne plus énergique et plus rapide. Mais Biernacki a victorieusement réfuté cette objection, et, parmi les arguments qu'il invoque, le suivant me paraît un des plus concluants: c'est qu'un médicament excite la fermentation avec d'autant plus d'énergie que ses propriétés antifermentatives sont plus accusées. Les agents qui tuent les ferments avec le plus de sûreté sont précisement ceux qui, dans un état de dilution convenable, éveillent avec le plus d'énergie les propriétés vitales des cellules de la levûre. Disons toutefois qu'il n'est pas directement démontré que les processus de fermentation autres que la fermentation alcoolique soient influencés d'une manière identique par les antiseptiques, mais a priori le fait paraît très probable. Par conséquent, à dose infinitésimale et variable pour chaque substance et chaque processus de fermentation, les médicaments antiseptiques peuvent favoriser le développement et l'oeuvre des bactéries. J'ai déjà insisté, dans la thérapeutique générale, sur le haut intérêt théorique qui s'attache à ce fait; il me reste à faire ressortir son importance pratique. On conçoit en effet que si, après l'administration d'un antiseptique, le sang et les tissus ne renferment qu'une quantité infinitésimale de cette substance, le développement des bactéries pathogènes puisse être favorisé sous cette influence.

Il importe encore de ne pas oublier que les microorganismes

s'habituent à l'action de certains poisons beaucoup plus facilement que les organismes supérieurs. Quand la dose de l'agent antiseptique n'est pas assez considérable pour les tuer d'emblée, les bactéries finissent, grâce à l'accoutumance, par supporter des doses de poison qui seraient sûrement mortelles pour des microorganismes qui n'auraient point encore été soumis à son influence. De jour en jour les bactéries s'habituent davantage à leur nouveau milieu. Dans le laboratoire de Pasteur, Kospakoff a étudié cette question sous la direction de Duclaux, et Trambusti a demontré dernièrement, que le pneumococque de Friedländer, qui est tué par une solution de 1: 15000 de sublimé peut être amené par l'accoutumance à en supporter sans détriment une solution de 1: 2000; mais malgré tout l'intérêt que présentent ces recherches, nous devons nous borner à les signaler à votre attention. Jusqu'ici on n'a pas encore pu déterminer avec certitude si cette accoutumance des bactéries vis-à-vis de certains antiseptiques pouvait avoir un effet utile. Mais il n'est pas impossible — et les recherches de Wasserzug sur la production de matière colorante par le bacillus pyocyaneus, sous l'influence de certaines doses d'agents antiseptiques, plaident en faveur de cette opinion — que, grâce à l'accoutumance, les microorganismes puissent perdre peu à peu la propriété de sécréter des toxines, des toxalbumines, etc., et de provoquer des processus de fermentation déterminés, de telle sorte qu'ils finiraient par ne plus être que des êtres apprivoisés et ne présentant plus le moindre danger.

Enfin, nous ne devons pas perdre de vue qu'en général une température élevée favorise l'action microbicide des antiseptiques, tandis qu'une température basse contrarie cette action. Ce fait, constaté par Arloing et Richet, et étudié minutieusement par Heider, n'a pas donné lieu jusqu'ici à des applications thérapeutiques.

Pour les diverses raisons que nous venons d'énumérer, Messieurs, vous ne pourrez considérer les antiseptiques comme des substances douées d'un pouvoir bactéricide constant. Leur propriétés bactéricides sont modifiées considérablement par la température ambiante, par le terrain de culture, sur lequel se trouvent les microbes, par la teneur en eau de ce terrain, par le nombre, et par l'âge de ceux-ci (N. Pane). On pourrait à la rigueur nommer les antiseptiques des armes à deux tranchants, qui, dans certaines circonstances déterminées, peuvent rendre des services très précieux, mais qui peuvent aussi, en maintes occasions, être plutôt nuisibles qu'utiles.

Dans le *groupe des antizymotiques et des antiseptiques* vrais, je ne range que les médicaments qui sont employés *exclusivement ou principalement dans ce but thérapeutique.* En outre, et en dehors de ceux-ci, il se trouve dans le groupe des altérants, des narco-

tiques, des anesthésiques, des calmants, et même dans celui des excitants locaux, un grand nombre de sels métalliques, d'alcaloïdes, de combinaisons chimiques volatiles, d'huiles éthérées, etc., dont les propriétés antifermentatives et bactéricides ne sont contestées par personne. Mais ici encore la place occupée par chacun de ces médicaments dans la classification pharmaco-thérapique est uniquement déterminée par son indication thérapeutique principale; et si, en étudiant le groupe des médicaments bactéricides, nous nous arrêterons un instant au chloroforme et au sublimé, ces deux antiseptiques si puissants, c'est que dans l'intérêt du médecin praticien nous nous laissons guider par des considérations d'ordre pratique.

Les médicaments que nous rangerons dans le groupe des *antiseptiques vrais* sont d'origine *inorganique* ou *organique*. C'est principalement parmi les antiseptiques inorganiques que nous rencontrerons des substances qui ne tuent pas directement les microbes, mais qui rendent le terrain impropre à leur multiplication ou à leur développement, parce qu'en soustrayant de l'eau aux *tissus*, ils les altèrent au point de les rendre *impropres à servir de terrain de culture*. Telle est la manière dont agissent les sels des métaux alcalins à réaction alcaline ou neutre. En outre, vous rencontrerez dans le groupe des antiseptiques inorganiques des acides minéraux et des sels de métaux lourds. Tous ces agents chimiques sont capables de provoquer des altérations moléculaires grossières. Sous l'influence de leur action peut se produire une soustraction d'eau ou de sel, une transformation de l'albumine en une substance incompatible avec le maintien de la vie, et la *mort des microbes* et des tissus, venant en contact avec ces agents chimiques, peut en être la conséquence (Thérapeutique générale, p. 186). Lors de l'emploi local de ces substances, il ne faudra pas perdre de vue les propriétés que je viens de signaler; le degré de concentration de l'agent antiseptique sera donc choisi de manière à éviter cette action destructive sur les tissus. De là vient aussi que dans cette catégorie d'antiseptiques nous ne rangeons pas les alcalis purs, dont l'action caustique et destructive est si énergique, bien que l'ammoniaque, par exemple, possède des vertus bactéricides très marquées.

Nous étudions donc en premier lieu les antiseptiques inorganiques. Sans baser notre classification, comme le font Rottenstein et Bourcart, sur la nature et la cause de l'action antiseptique, nous vous entretiendrons successivement: 1°. des sulfites, des hyposulfites et du soufre, 2°. de l'acide borique et du borax, 3°. du silicate de sodium, 4°. des combinaisons du fluor, 5°. du chlorate de potasse et 6°. du sublimé et du nitrate d'argent.

I. Sulfites, hyposulfites et soufre. Je ne m'étendrai pas longuement sur ces corps. Se basant sur les propriétés antiseptiques énergiques de l'acide sulfureux — substance qui ne peut être utilisée comme telle dans un but thérapeutique à cause de sa toxicité, de son état gazeux et de l'irritation intense qu'elle exerce sur les organes de la respiration —, on a recommandé l'emploi des sulfites et des hyposulfites (surtout des sels de sodium) comme antiseptiques pour l'usage interne et externe dans les maladies infectieuses. On s'imaginait que ces sels abandonneraient bien leurs acides quelque part dans l'organisme, et que ceux-ci agiraient comme antiseptiques et même comme désinfectants, soit en enlevant, soit en abandonnant de l'oxygène (l'acide hyposulfureux étant réduit à l'état de soufre, l'acide sulfureux donnant par oxydation de l'acide sulfurique). Et quand, il y a 25 ou 30 ans, Polli, invoquant l'expérience acquise au lit du malade, vanta hautement l'heureuse influence de l'emploi des sulfites et des hyposulfites dans la fièvre typhoïde, la diphtérie, la pyoémie, la septicémie, on crut avoir découvert, à l'aurore même de ce siècle, qui se rejouit d'avoir trouvé les bactéries („bacterienfrohe Zeit"), en même temps que la cause des maladies infectieuses, un médicament aussi inoffensif qu'utile pour détruire les microbes pathogènes à l'intérieur de l'organisme.

Toutes ces illusions se sont évanouïes. En premier lieu, les sulfites et les hyposulfites ne méritent que peu de confiance comme antizymotiques. Il faut une solution renfermant 275 grammes d'hyposulfite par litre d'eau pour obtenir un liquide antiseptique capable d'empêcher la putréfaction du bouillon. Bien plus, les bacilles de la tuberculose continuent à se développer dans une solution de sulfite de sodium (C. Paul).

En second lieu, il règne au sujet de l'action physiologique et thérapeutique des sulfites des opinions totalement divergentes. D'aucuns les considèrent comme entièrement inoffensifs; d'autres leur attribuent des propriétés purgatives; d'autres encore les considèrent comme des poisons énergiques. Mais ce n'est que depuis une époque relativement très récente que leur étude minutieuse a été faite par Pfeiffer. Cet auteur démontra que les hyposulfites et surtout les sulfites du commerce renferment toujours des quantités considérables de sulfates. Il fit voir en outre que le sulfite entièrement pur, conservé dans des flacons fermés, contient déjà au bout de 24 heures une notable quantité de sulfate. Se basant sur ses recherches, Pfeiffer attribue aux sulfites, non mélangés d'autres substances, une action paralysante sur le système nerveux central et le coeur des animaux à sang froid, et sur les vaisseaux, le coeur et les organes respiratoires des animaux à

sang chaud. D'une expérience unique, dans laquelle il injecta du sulfite de sodium sous la peau, Pfeiffer conclut que cette substance se transforme presque totalement en sulfate (comparer p. 115). Le dernier mot est-il dit au sujet de ces sels, dont l'intérêt au point de vue toxicologique et physiologique est encore toujours très réel? C'est une question que je me garderai de résoudre. En tant qu'antiseptiques, la valeur des sulfites et hyposulfites est à peu près nulle. Aussi je ne puis qu'approuver la suppression dans notre nouvelle pharmacopée des sulfites de magnésium, de sodium, et de l'hyposulfite de sodium, qui étaient encore inscrits dans la seconde édition de notre code médical, et les bons résultats, obtenus dernièrement par Norbury avec le sulfite de chaux dans le traitement de la tonsillite, par Harrison avec l'hyposulfite de sodium (additioné d'acide hydrochlorique) dans le traitement du lupus, ne me font pas changer d'opinion. Quant aux bons résultats obtenus par l'administration interne de ces médicaments au cours des maladies infectieuses, telles que la fièvre typhoïde par exemple, il ne faut point a priori les révoquer en doute; mais il importe de faire observer que les sels de métaux alcalins, à réaction alcaline, peuvent souvent rendre de grands services dans les inflammations des muqueuses, grâce à leur action comme substance saline et grâce à leur réaction. Ces effets bienfaisants sont entièrement indépendants de toute action exercée directement sur les agents morbides infectieux.

J'ajoute, entre parenthèse, que pour l'usage externe Polli se sert d'une solution de 1 à 2 grammes de sulfite ou d'hyposulfite de sodium (récemment on a même recommandé le *sulfite de zinc* comme antiseptique) dans 10 grammes d'eau ou de glycérine; pour l'usage interne Polli prescrit 8 à 20 grammes de ces sels, dissous dans 200 à 300 grammes d'eau, à prendre dans l'espace de 24 heures. Après vous avoir engagé à ne jamais oublier les *propriétés toxiques* des sulfites *purs*, je m'arrête encore un instant à la question soulevée récemment de nouveau par Semmola (Naples) et Alvaro Alberto (Brésil), celle de savoir si le soufre lui-même peut rendre des services comme *antiseptique*. Je laisse pour le moment de côté l'usage interne du soufre, dont nous nous occuperons ultérieurement en détail. Le soufre, réduit en poudre fine, saupoudré sur des plaies ou dans le lit du malade en cas de maladies contagieuses ou infectieuses, peut-il combattre l'infection, peut-il la guérir? Les auteurs que nous venons de citer répondent affirmativement à cette question. On ne peut a priori contester la justesse de leurs affirmations. S'il est évident que comme tel le soufre est sans action sur les bactéries et les ferments — „corpora non agunt nisi soluta" —, il importe d'autre part de ne pas oublier que les sulfures alcalins

sont des antiseptiques énergiques et que l'hydrogène sulfuré l'est tout autant. Si nous nous souvenons du fait que les parasites du rosier et de la vigne (l'oïdium TUCKERI par exemple) sont tués par le soufre; que certaines bactéries, tant aërobies qu'anaërobies, dégagent de l'hydrogène sulfuré en présence du soufre finement divisé (DEBRAYE et LEBRUN); que le jus de raisin stérilisé, mélangé à la levûre et au soufre finement pulvérisé, donne de l'hydrogène sulfuré par la fermentation qui se produit (SOSTEGNI et SANNINO); enfin, qu'en faisant passer de l'air à travers une solution de sang ou d'albumine à laquelle on a mélangé du soufre, il se forme de petites quantités d'hydrogène sulfuré et de sulfures alcalins (RÖSING), il est certainement possible que le soufre, employé en usage externe à l'état de fine division, se transforme en sulfure alcalin ou en hydrogène sulfuré et développe ainsi une action antiseptique. D'autre part on doit recommander une certaine prudence dans l'emploi du soufre en usage externe; car les expériences de POHL prouvent que les sulfures alcalins exercent une action dépressive sur la pression sanguine, la respiration, bref sur toute une série de centres nerveux, y compris les centres moteurs. On sait également aujourd'hui que l'on peut déterminer une intoxication chez l'animal en lui injectant sous la peau du soufre à l'état de fine division. Qu'on ne s'imagine donc *pas* avoir affaire dans l'espèce à un antiseptique *totalement inoffensif*.

II. L'ACIDE BORIQUE est considéré de nos jours comme un antiseptique assez énergique. Tandis qu'autrefois notre pharmacopée le considérait comme un médicament facultatif, c'est aujourd'hui une de ces substances que tout pharmacien et tout médecin, tenant une pharmacie, doivent avoir dans leur officine. Sans vouloir affirmer que l'acide borique conservera le rang auquel il a su s'élever, je dois vous dire tout d'abord que GÄHN, BUCHHOLTZ, POLLI et d'autres ont constaté que cet acide s'oppose au développement et à la multiplication des bactéries, et qu'il rend les ferments non organisés inactifs. Remarquez que je parle uniquement d'une opposition à la multiplication et au développement des microorganismes. C'est qu'en effet l'acide borique ne peut être rangé que parmi les substances modérément antiseptiques (MIQUEL), et que, d'après les recherches de JAENNICKE, il n'est pas même capable de tuer les microbes. Le staphylococcus pyogenes aureus et le bacillus anthracis restent en vie pendant 14 jours à 3 semaines dans une solution d'acide borique, mais ils cessent de se développer et de se multiplier. Outre qu'il entrave le développement des microorganismes, l'acide borique jouit encore de la propriété de rendre moins nuisibles et même inoffensifs certains microbes spéciaux, en

les empêchant de produire des toxalbumines et des ptomaïnes. Ainsi, dans les cas de dacryocystite, une solution d'acide borique à 4 °/₀ enlève au pus du sac lacrymal ses propriétés infectieuses (SCHMIDT-RIMPLER).

La grande affinité de l'acide borique pour l'albumine est cause qu'en solution concentrée il jouit de propriétés caustiques. Il détermine dans les tissus des altérations moléculaires grossières. Ses solutions diluées sont légèrement astringentes et, quand elles sont très diluées, elles présentent l'action rafraîchissante (tempérante), commune à tous les acides minéraux dilués (sel sédatif de HOMBERG, tel était le nom donné autrefois à l'acide borique), sur laquelle nous reviendrons plus tard.

Dans certaines circonstances déterminées, l'acide borique peut donc agir comme un *poison*, et vous ne serez nullement étonnés d'apprendre que les solutions concentrées, mises en contact avec la muqueuse gastro-intestinale, peuvent déterminer une gastro-entérite sérieuse. Vous comprendrez tout aussi facilement que les solutions, tant faibles que concentrées, en passant dans le sang, se combinent avec les alcalis qui s'y trouvent, et que l'acide borique est éliminé par les urines sous forme de borate alcalin. L'action physiologique des borates, circulant librement dans le sang, n'a pas encore été suffisamment étudiée. Il faut se méfier pourtant des expériences, que l'on produit pour prétendre que *l'acide borique* et les borates qu'il forme dans l'organisme seraient fort peu toxiques. Après l'administration de doses assez fortes d'acide borique (10 gr.), on observa chez le chien la paralysie des muscles et des nerfs; chez le chien et le cobaye (GAUCHER) on vit se produire la néphrite albuminurique.

A diverses reprises on a observé des intoxications chez l'homme (JOHNSON, HÖGYES, LEMOINE, WELCH). Après l'application externe de l'acide borique, le tableau morbide fut constitué par des *éruptions cutanées* (érythème, urticaire, purpura, tuméfaction de la peau avec desquamation généralisée consécutive), *vomissement*, *délire*, *faiblesse musculaire*, *néphrite*, *conjonctivite légère*, *légers symptômes fébriles*, *dysurie*, *collapsus*. Après l'usage interne ou externe de l'acide borique on retrouve celui-ci dans l'urine, la salive, le lait. Ce médicament abandonne donc facilement le sang; aussi faut-il administrer des *doses très considérables* pour déterminer un empoisonnement mortel. Cependant on a observé un cas d'intoxication qui s'est terminé par la mort après un lavage de l'estomac fait avec 300 c.c. d'une solution d'acide borique à $2^1/_2$ °/₀.

L'usage interne de l'acide borique à *dose faible* et même *très faible n'est pas* absolument *inoffensif*. Il est vrai que le Dr. SCHLENCKER, qui entreprit ses recherches sous la direction du professeur FORSTER,

prit journellement 3 grammes d'acide borique, sans éprouver directement d'autre inconvénient qu'une sensation de faiblesse. Cependant l'addition de ce médicament (employé comme substance conservatrice pour la première fois en Suède sous le nom *d'aseptine*) aux boissons et aux aliments ordinaires ne fut pas sans exercer une certaine influence sur l'alimentation dans ces expériences. En effet les aliments ne furent point utilisés d'une manière aussi complète dans le tube digestif qu'à l'état normal. La quantité d'azote, renfermée dans les fèces, devint plus considérable, fait qu'il faut peut-être attribuer à la desquamation de cellules épithéliales de la muqueuse intestinale.

En tant qu'agent *thérapeutique*, l'acide borique, délivré sous forme de paillettes ou de cristaux (les deux formes sont également pures, CARLES), est actuellement beaucoup employé comme *antiseptique externe*. Il est en outre légèrement désodorisant. On l'emploie fréquemment pour le pansement des plaies et des surfaces purulentes; pour le traitement de l'érysipèle, de l'eczéma aigu et des *brûlures*; pour le lavage des conjonctives; pour rincer la bouche; pour le lavage de la cavité pleurale; contre la sueur des pieds (PLESSKY), et surtout de nos jours en *otiatrie* et en gynécologie (AITKEN), dans des buts très divers. On s'en sert parfois sous forme de poudre (aussi comme poudre à priser, mélangé à parties égales avec la poudre de café, LEBOVICZ), mais le plus souvent on l'employe sous forme de solution à 1—4°/₀. Notre nouvelle pharmacopée mentionne également un onguent boriqué, *unguentum acidi borici*, composé d'une partie d'acide borique et de dix parties d'axonge. Je vous signale encore un autre onguent boriqué, renfermant 1 p. d'acide borique pour 5 p. de graisse, et dont voici la formule:

℞ Pulveris acidi borici
Cerae albae āā partes 5
Ol. amygdalarum
Paraffini āā partes 10
M. f. unguentum.

L'*ouate boriquée*, à 15—20°/₀ d'acide borique, de même que la *gaze boriquée* et le *lint boriqué* ne sont point officinaux, d'après notre pharmacopée, bien que ces substances soient très fréquemment employées.

JAENNICKE, qui vante particulièrement les propriétés kolyseptiques (*κολύειν*, entraver) de l'acide borique, et qui, à mon avis, insiste trop sur l'action non irritante de l'acide borique, a tenté d'employer l'acide borique à un degré de concentration supérieure à 4°/₀ (solution saturée à la température ordinaire). Dans ce but il ajoute à l'acide borique du borax et de l'eau, chauffe jusqu'à ébullition,

laisse cristalliser la solution et obtient ainsi un sel à réaction neutre, auquel il donne le nom de combinaison borico-boracique (tétraborate de sodium, MERCK), et qu'il emploie en solution à 16 °/₀, contre les otorrhées purulentes chroniques. La conception naïve qui, au point de vue de l'action thérapeutique, fait mettre sur le même pied la solution d'un sel à réaction neutre et celle d'un acide, ne manque pas d'originalité. Je ne m'explique pas clairement pourquoi cet auteur, si son but est d'employer l'acide borique en solution plus concentrée, ne se sert pas de glycérine comme dissolvant, ou n'a pas recours au *boroglycéride*, dont l'emploi est fréquent en Angleterre et en France. Le boroglycéride $C_3H_5BO_3$, obtenu en chauffant l'acide borique avec la glycérine, et les composés de calcium, de magnésium et de sodium, qui en dérivent, sont des agents antiseptiques qui méritent de la confiance, mais dont je ne peux guère vous donner que le nom. Avant d'en finir avec l'acide borique, je vous dirai encore que tout récemment on a fortement recommandé son emploi à l'intérieur dans la fièvre typhoïde (TORTCHINSKY); enfin que FLOTOW, dans la *constipation opiniâtre*, applique sur la muqueuse rectale 3 grammes d'acide borique pulvérisé, — exemple que je ne vous recommande pas d'imiter.

Le BIBORATE DE SODIUM, connu par les médecins et par le vulgaire sous le nom de *borax*, est employé déjà depuis des temps très reculés. Bien longtemps avant qu'on eût songé à l'acide borique, on employait le borax avec succès contre les aphthes, et on s'en servait pour détruire l'oïdium albicans chez l'enfant et chez l'adulte. Actuellement encore ce médicament est très estimé par les garde-couches pour combattre le muguet chez les nourrissons. Il agit principalement, dans l'espèce, en rendant le terrain impropre au développement de l'oïdium albicans. Comme tous les hyphomycètes, l'oïdium albicans se développe avec le plus de facilité dans les liquides acides. Aussi longtemps que la muqueuse buccale est tenue bien propre et que sa réaction est alcaline, on n'a pas à craindre que l'oïdium albicans vienne l'envahir. Dans les cas où ce microorganisme s'y est déjà établi et développé, l'emploi du borate de soude rend la réaction de la cavité buccale alcaline, et dès lors le terrain est devenu impropre au développement ultérieur du champignon. Si l'explication que nous venons de donner de l'action du borax est conforme à la réalité, tout autre sel à réaction alcaline, tel que le bicarbonate de soude, devra produire le même effet; bien plus, pourvu qu'on prenne soin de nettoyer souvent la cavité buccale dans tous ses sillons et ses replis avec de l'eau pure, on pourra se passer de tout médicament pour combattre le muguet. L'expérience acquise au

lit du malade démontre clairement qu'il en est bien ainsi. Un muguet abondant dans la bouche du malade est une accusation énergique contre les personnes chargées de lui donner leurs soins.

Le borax possède-t-il, indépendamment de sa réaction alcaline, d'autres propriétés qui en font un antiseptique utile pour combattre certains microbes? Notez qu'il faut une concentration de 7°/₀ pour empêcher la putréfaction du bouillon (MIQUEL), que les cultures des bacilles de la tuberculose continuent à se développer malgré l'addition de borax, et vous répondrez négativement à la question que nous venons de poser. Il semble dès lors que l'action thérapeutique antimicrobienne du borax soit simplement due au sel comme tel. A l'encontre de cette manière de voir, on peut invoquer l'action microbicide du borax en solution de 1 : 250 (0,4°/₀) sur les bacilles du charbon; on peut objecter en outre que le sel de cuisine n'empêche la putréfaction du bouillon qu'en solution beaucoup plus concentrée. Toutefois le borax doit être compté au nombre des médicaments antiseptiques faibles, dont l'action est due en très grande partie aux modifications du terrain de culture qu'il détermine.

Le borax passe très facilement de la muqueuse buccale et a fortiori de la muqueuse stomacale dans le sang. A doses modérées, l'absorption de ce sel ne provoque pas ou fort peu de symptômes toxiques. A dose forte, surtout quand il s'agit d'une solution concentrée, l'introduction du borax dans l'estomac détermine des effets toxiques, caractérisés par des nausées, des vomissements, etc., dus à l'irritation locale violente qui en résulte. Même en l'absence d'expériences instituées en vue d'établir l'action du borax à doses considérables, introduites directement dans le sang, on peut soutenir a priori, que celles-ci provoqueraient les mêmes symptômes d'empoisonnement que les solutions salines concentrées, symptômes que nous exposerons ultérieurement. En tout cas, le tableau de l'intoxication aiguë est tout autre que celui déterminé par l'acide borique, ce qui d'ailleurs ne doit nullement nous étonner. Quant à l'intoxication chronique, nous ne la connaissons que depuis peu, grâce aux observations de LEMOINE et de FÉRÉ. Selon ces deux auteurs, les symptômes du *borisme* seraient constitués par une gingivite, donnant lieu à un liséré noir, rappelant celui de l'intoxication chronique saturnine, par des troubles de la digestion, une sécheresse douloureuse de la peau et des muqueuses, et une absence de graisse dans la sécrétion dermique.

Les sels de l'acide borique quittent le sang avec la plus grande facilité, et cela sans avoir subi de modifications. L'élimination peut se faire par toutes les voies, même par la peau avec la sueur, ce qui explique peut-être l'apparition d'exanthèmes dans

les cas d'empoisonnement par l'acide borique. L'élimination se fait surtout par les reins et s'accompagne d'une augmentation de la sécrétion urinaire, telle qu'elle s'observe chaque fois que la teneur du sang en sel se trouve augmentée (Johnson).

Le borax s'emploie dans un but thérapeutique, comme médicament externe, contre le muguet. Dans ce but on le prescrit sous forme d'un *litus*, solution à 1 sur 10 ou 25 dans l'eau ou la glycérine. On en badigeonne la muqueuse buccale, après avoir enlevé autant que possible le muguet au moyen d'un essuie-mains ou d'un petit morceau de linge. Pour confectionner ce liniment, les garde-couches aiment à employer un mélange de borax et de sirop de violette, et les anciens médecins prenaient du miel rosat; mais on peut fort bien se passer de l'un et de l'autre, car quoique l'addition d'une petite quantité de sucre augmente la solubilité du borax, les sirops rendent la préparation visqueuse et moins appropriée. L'usage *externe* du borax en solution a rendu et rend encore service en plus d'une circonstance. Nos confrères français et anglais l'emploient fréquemment pour les lavages de la bouche en cas *d'angine* ou de *stomatite*, en collyre dans la *conjonctivite catarrhale*, en injection vaginale dans la *leucorrhée*, en injection vésicale dans la *cystite purulente*, en lotion dans *l'herpes tonsurans*, le *pityriasis versicolor* et d'autres affections cutanées, en injection dans *l'otite purulente*. Dans tous ces cas, l'emploi d'une solution saline, à réaction alcaline, ne peut certainement pas être qualifié d'irrationnel. L'usage du borax en inhalation dans les *affections* des muqueuses *bronchiques* est également justifié.

Pour les raisons indiquées plus haut, le borax se prescrit à *l'intérieur* non seulement dans les cas rares de muguet de l'oesophage et de l'estomac (Aufrecht), mais surtout comme *diurétique*. A cause de son extrême diffusibilité, il convient parfaitement pour augmenter la diurèse, et plus tard vous ferez la connaissance d'un sel double, le *tartrate borico-potassique*, qui est encore en honneur chez nous comme diurétique. Certains médecins lui attribuent la propriété de dissoudre l'acide urique, et le considèrent comme un spécifique contre les *calculs rénaux*.

En second lieu, on a recommandé autrefois à diverses reprises l'emploi interne du borax dans *l'aménorrhée*, pour favoriser la menstruation, mais aussi pour solliciter les contractions de l'utérus gravide. Toutefois l'action du borax sur l'utérus, qui a valu autrefois à ce médicament une certaine célébrité comme *abortif*, est niée par un grand nombre d'auteurs plus récents, et manque de toute confirmation expérimentale.

Alors que le borax est devenu entièrement superflu comme médicament *tempérant* (rafraîchissant) dans les affections fébriles, on a

trouvé de nos jours une nouvelle indication à l'emploi du borax dans *l'épilepsie* (FULSOM, GOWERS); mais, à mon avis, les observations de FÉRÉ ont démontré nettement que l'emploi du borax ne saurait remplacer celui du bromure de potassium. Dans ces divers cas on le prescrit de préférence sous forme de mixture renfermant 4—8 grammes de borax pour 200 à 300 grammes d'eau; il est plus rare qu'on l'administre sous forme de poudre.

L'expérience ne permet point encore de juger de la valeur du *chloroborate* et du *chloroborite de soude* (BÜLLER, LAAB, EBERT), du *borosalicylate de soude* (BERNEGAU) et du *boroformiate d'aluminium* (MARTENSEN), auxquels on a attribué des propriétés antiseptiques plus ou moins énergiques.

Je veux maintenant appeler un instant votre attention sur deux éléments, très voisins par leurs propriétés chimiques, et qui, en se combinant entre eux et avec d'autres éléments, donnent naissance à des antiseptiques énergiques, s'il faut en croire certains auteurs français et américains. Je veux parler du *silicium* et du *fluor*.

III. Le SILICATE DE SOUDE fut signalé, en 1872, comme antiseptique par RABUTEAU, qui constata que ce sel peut empêcher le développement des vibrions et des bactéries; mais l'expérience lui démontra que, pris à l'intérieur ou injecté dans les veines, ce remède constitue un violent poison. A la dose d'un gramme par kilogr. d'animal, il détermine la mort des animaux soumis à l'expérience. A l'autopsie on constate la dégénérescence graisseuse du foie et une altération profonde des globules rouges. Les recherches de RABUTEAU engagèrent quelques-uns de ses confrères français à se servir d'une solution de silicate de sodium à 1: 200 pour laver la vessie en cas de *cystite purulente* et d'une solution à 1—3: 100 dans la *gonorrhée*, la *balanite*, *l'inflammation de la prostate* et enfin dans *l'ozène*, cette inflammation septique de la muqueuse nasale que vous connaissez. Les résultats qu'ils obtinrent et qu'ils publièrent furent très satisfaisants; malgré cela, le médicament ne réussit pas à s'introduire dans la pratique, et dans ces dernières années il n'a eu ni panégyristes, ni détracteurs. Aussi je ne crois pas me tromper en vous disant que ce remède est mis au rancart sans tambour ni trompette.

IV. Le FLUOR et ses composés sont encore en ce moment à l'apogée de leur renommée, bien que celle-ci ne soit pas bien grande. Quand, après la découverte du bacille de la tuberculose, MIQUEL eut démontré que l'acide fluorhydrique rendait entièrement stériles les cultures de ces microorganismes et tuait même leurs spores; quand on apprit que, d'une manière générale, cet acide s'oppose

à tous les processus de fermentation (GOTTBRECHT), BERGERON, CHÉVY, RAIMONDI, etc. recommandèrent chaudement les vapeurs fortement caustiques de l'ACIDE FLUORHYDRIQUE dans le traitement de la *tuberculose pulmonaire*. Les malades sont placés dans de petites chambres où arrive de l'air saturé d'acide fluorhydrique. D'après RAIMONDI (1889), cette méthode thérapeutique donnerait de bons résultats. A ceux qui lui objectent que rien n'est plus difficile, surtout dans la tuberculose pulmonaire, que de se prononcer sur la valeur curative d'un médicament, parce qu'un grand nombre de phtisiques, sous l'influence des remèdes les plus divers et même en l'absence de tout remède, présentent parfois une amélioration réelle et même une guérison momentanée, du moment que la force de résistance dont ils sont doués augmente au point de résister victorieusement à l'invasion des bacilles; à ceux qui lui font remarquer que des animaux rendus tuberculeux succombent malgré l'administration d'acide fluorhydrique, tout aussi vite que les animaux témoins, RAIMONDI répond que *seule sa* méthode d'administer l'acide fluorhydrique procure la guérison.

A côté de l'acide fluorhydrique, dont l'action est excitante et caustique, on a préconisé dans ces derniers temps le *fluorure de sodium* (BLAIZOT), le *fluorure de calcium*, et le fluorure d'argent (LAZZANO) comme antiseptiques généraux et plus particulièrement comme antituberculeux. Déjà à faible dose, le fluorure de sodium entrave le développement d'une culture de bacilles tuberculeux, et tue tous les éléments cellulaires, sans déterminer des altérations visibles à l'oeil nu. Toute une série d'expériences, instituées par TAPPEINER, de Munich, ont démontré que le fluorure de sodium constitue un poison violent pour les animaux à sang froid et à sang chaud. Il tue successivement le système nerveux central, les terminaisons motrices des nerfs moteurs, les muscles; détermine la somnolence et la faiblesse; paralyse le centre vaso-moteur, provoque des convulsions d'une intensité très différente d'après l'espèce animale et qui ne peuvent en aucun cas être considérées comme des convulsions d'asphyxie. Il produit en outre, chez les animaux supérieurs, le vomissement à la suite d'une excitation du centre du vomissement, l'accélération et l'arrêt de la respiration, une augmentation des sécrétions salivaire et lacrymale. Chez tous les animaux ayant succombé à l'intoxication par le fluorure de sodium, la rigidité cadavérique apparaît plus rapidement qu'à l'état normal. Dès lors il est évident que les combinaisons du fluor, que nous venons de mentionner, ne peuvent tuer les bacilles tuberculeux dans le corps du phtisique sans mettre la vie de ce dernier en danger. Il n'est toutefois pas impossible qu'en solution à 1 : 1000 ou 1500 il puisse constituer un bon liquide de pansement.

Pris à l'intérieur, les fluorures ne se sont pas montrés si toxiques qu'en application externe (BRANDL), probablement parce qu'ils ne sont que difficilement résorbés. Mais jusqu'ici il nous manque des recherches précises, prouvant à l'évidence l'innocuité de l'addition de petites quantités de fluorures à nos aliments et boissons, addition qu'on préconisa dans ces derniers temps, comme protectif des conserves alimentaires (MARTINOTTI, NEUMANN-WENDER).

On a rangé également dans le groupe des médicaments antiseptiques les combinaisons du fluor et du silicium entre eux et celles du fluor avec d'autres groupements atomiques, en leur attribuant soit des propriétés antiseptiques plus énergiques, soit une action toxique moins prononcée. Je citerai en premier lieu le *silico-fluorure de sodium*, préconisé surtout à cause de son innocuité par THOMSON, pour les pansements antiseptiques, en solution à 1 pour 800 ou 1000 d'eau. Mais, comme les recherches de TAPPEINER permettaient déjà de le supposer et comme BOKENHAM l'a démontré, ce corps n'est rien moins qu'indifférent; en outre, il ne paraît pas doué de vertus antiseptiques aussi marquées qu'on l'avait cru, au moins vis-à-vis des bacilles du rouget. Signalons en second lieu le *fluorure de bore*, qu'ALVARO ALBERTO a administré sous forme de vapeurs à des animaux tuberculeux et à des *phtisiques*. D'après lui, ce médicament présenterait „la grande qualité" de ne point être toxique aux doses médicamenteuses. Citons encore le *fluorure de méthylène*, gaz qui aurait l'avantage de joindre à une innocuité absolue des propriétés bactéricides très marquées (CHABRIÉ)!

C'est uniquement pour être complet, Messieurs, que je vous cite toutes ces nouveautés et j'ajouterai: „considérez-les, mais passez-vous en". Et en effet jusqu'ici tous ces médicaments n'ont droit qu'à une simple mention. Ceux qui leur attribuent des vertus thérapeutiques, auxquelles on puisse se fier dans la pratique, mettent dans la balance, de bonne foi ou par amour pour la réclame, leur nom d'observateur non prévenu et impartial.

VINGTIÈME CONFÉRENCE.

Antiseptiques inorganiques. Chlorate de potasse.

Histoire du chlorate de potasse; opinion de FOURCROY; recommandation d'ISAMBERT; popularité rapide acquise par ce médicament.

Cas d'empoisonnement par le chlorate de potasse. Présence de méthémoglobine dans le sang du cadavre. Opinion de BINZ, d'après laquelle l'action physiologique et toxique du chlorate de potasse dépend de l'oxygène abandonné aux tissus par ce médicament. Arguments à invoquer contre cette opinion. Analyse quantitative des chlorates et des chlorures dans l'urine après l'administration de chlorates. Conclusions: les chlorates ne sont pas réduits à l'intérieur de l'organisme vivant, ni sous son influence. Explication des résultats en apparence contradictoires.

Action des chlorates sur le sang extrait de l'organisme. La méthémoglobine n'est pas un produit d'oxydation. Action des solutions concentrées de chlorates sur le sang.

Symptômes d'intoxication déterminés par le chlorate de soude. Apparition de méthémoglobine peu de temps avant la mort. Action du chlorate de soude en tant qu'action saline. Signification de l'action saline et particularités qui la concernent.

Différences observées chez les diverses espèces animales relativement à la formation de méthémoglobine pendant la vie sous l'influence des chlorates; cause de ces différences à chercher dans la résistance variable des globules rouges du sang vis-à-vis des solutions salines (LIMBECK, FALCK, HAMBURGER).

Messieurs. Bien que le chlorate de potasse soit une arme assez peu efficace pour combattre les bactéries, à telle enseigne qu'il mérite à peine le nom d'antiseptique, je parlerai néanmoins ici de ce sel, tenant ainsi compte du but poursuivi par le médecin quand il prescrit ce médicament. En effet, le praticien administre avec succès le chlorate de potasse aussi bien contre la diphtérie que contre les inflammations de nature infectieuse ou autre des amygdales et de la muqueuse buccale (angines et stomatites), affections qui s'accompagnent souvent d'un trouble profond de l'état général. En outre, on prescrit volontiers le chlorate de potasse contre les aphthes, etc.

V. CHLORATE DE POTASSE. Dans ces derniers temps, le chlorate de potasse a fait l'objet de maints travaux pharmacothérapeu-

tiques et toxicologiques. Moi-même j'ai participé aux débats, lorsque, il y a quelques années, j'ai cru devoir combattre l'opinion préconçue de BINZ, de MARCHAND et d'un grand nombre d'autres auteurs, opinion relative au mode d'action des chlorates.

Quand FOURCROY, à la fin du siècle dernier, administra pour la première fois à l'homme, dans un but thérapeutique, le chlorate de potasse, auquel BERTHOLLET avait reconnu peu auparavant la propriété de fournir facilement de l'oxygène, ce médecin espérait pouvoir procurer par ce procédé de l'oxygène à l'organisme. Le médicament fut baptisé du nom de „muriate de potasse oxygéné", et l'on crut avoir trouvé en lui le moyen de guérir la syphilis, ainsi que d'autres maladies infectieuses (typhus), qu'on supposait s'accompagner d'une oxygénation insuffisante. Cette espérance fut bientôt déçue et, il y a plus d'un demi-siècle, PEREIRA, se basant sur les recherches de WÖHLER, qui retrouva le chlorate ingéré inaltéré dans l'urine [1]), fit voir que les considérations théoriques, émises au sujet de l'action de ce médicament, étaient dénuées de tout fondement et déclara que son action thérapeutique était des plus infidèles.

Mais voilà qu'en 1856 ISAMBERT fit connaître l'action locale exercée par le chlorate de potasse en cas d'angine et de stomatite, action locale qui jusque là n'était pas bien connue ou du moins n'avait pas été appréciée à sa juste valeur. Son travail était si bien fait, ses observations thérapeutiques si démonstratives, que sa recommandation produisit une profonde impression sur les médecins de tous les pays, qui à partir de ce moment considérèrent le chlorate de potasse comme un des meilleurs médicaments à opposer aux états morbides mentionnés. Bientôt l'usage de ce sel fut général non seulement parmi les médecins, mais aussi parmi le peuple. Avec une légèreté que justifiait l'innocuité apparente du médicament et que nous retrouvons encore dans la prescription d'autres médicaments, un certain nombre de médecins cessent bientôt de contrôler l'usage du chlorate de potasse; ils engagent leurs malades à chercher eux-mêmes le sel dans une pharmacie et à en préparer eux-mêmes une solution. En un clin d'oeil le chlorate de potasse est devenu un médicament populaire. Les conséquences d'un pareil état de choses ne se firent point longtemps attendre: de nombreux *cas d'empoisonnement* sont bientôt signalés de toutes parts. Un certain nombre de ceux-ci sont purement le résultat d'une erreur. Ainsi un malade, au lieu de sel anglais ou de sel de Glauber, prend du chlorate de potasse à haute dose. Dans

[1]) Pour déceler la présence de chlorates dans l'urine, on y ajoute du sulfite de sodium, un peu d'acide sulfurique dilué, et une solution de sulfate sodique d'indigo. Quand l'urine renferme du chlorate, la solution d'indigo se décolore.

d'autres cas, sur l'ordre du médecin ou sur le conseil d'une autre personne, le malade ingère une forte dose de ce sel, dans le but de combattre une affection de la gorge; par exemple, dans un cas rapporté par WILKE, l'empoisonnement survint à la suite de l'administration quotidienne de 50 grammes, continuée pendant plus d'un mois, de manière que la dose totale ingérée dépassa le chiffre incroyable de 1500 grammes. Dans d'autres cas enfin, mais ces cas sont excessivement rares, le chlorate de potasse est pris dans le but de se suicider (J. MEYER). Malgré les symptômes menaçants dont s'accompagne l'intoxication, on voit souvent la guérison se produire, mais fréquemment aussi l'issue en est fatale. Au cours de cet empoisonnement on a plus d'une fois observé une diminution de la sécrétion urinaire, et parfois *l'urine prenait une coloration rouge noirâtre.* A *l'autopsie* on retrouva d'une manière constante des lésions tout à fait caractéristiques: le *sang* contenu dans les vaisseaux était *brun noirâtre*, au lieu de présenter sa coloration habituelle d'un rouge foncé; il était de consistance goudronneuse; de même tous les organes renfermant beaucoup de sang avaient une teinte chocolat ou noir de suie. L'étude que l'on fit de ce sang démontra que l'hémoglobine s'était en grande partie transformée en méthémoglobine (MARCHAND), qui, pour certains auteurs, serait un dérivé de l'hémoglobine, plus fortement oxygéné que l'oxyhémoglobine. L'hypothèse de FOURCROY était donc conforme à la réalité: le chlorate abandonne de l'oxygène à l'organisme et se transforme ainsi en chlorure. C'est à cette propriété *d'abandonner de l'oxygène aux tissus vivants* que le chlorate doit les effets thérapeutiques qu'il détermine à petite dose et les effets toxiques qui résultent de l'administration de cet agent chimique à dose considérable: telle est la conclusion à laquelle ont abouti BINZ et surtout MARCHAND. Le premier de ces auteurs base cette affirmation sur le résultat d'expériences dans lesquelles du pus, des cellules de levûre, de la fibrine, ont pu amener la réduction du chlorate en chlorure; le second s'appuie sur des recherches expérimentales nombreuses, instituées sur des animaux, après qu'il eût démontré pour la première fois de la manière la plus précise la formation de méthémoglobine dans le sang et dans les organes d'individus ayant succombé à l'intoxication par le chlorate de potasse.

L'opinion, que je viens de vous exposer, me semble pouvoir être rejetée actuellement pour plusieurs motifs. En premier lieu, elle se base sur *l'examen des urines après l'ingestion de chlorates.* Le jour même où le chlorate est administré on trouve que, chez les animaux (lapin, chien) et chez l'homme, la quantité de chlorures est augmentée (GUBLER, GAETHGENS, VON MERING, KIMMIJSER), en

même temps qu'on retrouve de la manière la plus évidente le chlorate dans l'urine. La conclusion à tirer de ce fait paraît s'imposer: une partie du chlorate a abandonné son oxygène et a été réduite à l'état de chlorure. Mais c'est là une conclusion prématurée, qui résulte d'une observation incomplète. Car, si on analyse également l'urine du jour suivant, on trouve qu'elle renferme encore des quantités assez considérables de chlorate et qu'elle contient moins de chlorures que normalement (Kimmijser). Faudrait-il donc admettre que le chlorate ait abandonné de l'oxygène le premier jour et plus le second? En outre, remarquez que la *quantité totale de chlorate éliminée par l'urine*, qui parfois n'a abandonné entièrement l'organisme qu'après le troisième jour ou encore plus tard, *est exactement égale à la quantité administrée*, abstraction faite des erreurs qui peuvent se glisser dans une pareille détermination. Le chlorate a donc traversé l'organisme sans avoir subi de modifications; il n'est nullement réduit en chlorure et n'abandonne pas d'oxygène aux tissus. Dans ce cas, comment expliquer l'augmentation dans l'élimination des chlorures, observée le premier jour et qui est cause de l'erreur commise par les premiers expérimentateurs (Gubler, Gaethgens)? Elle est simplement la *conséquence de l'usage d'un sel* comme tel, ou, d'une manière générale, de toute autre substance facilement diffusible qui s'élimine avec l'urine. Quand on administre à un animal ou à l'homme une certaine quantité de nitrate, d'iodure ou de bromure de potassium, etc., on constate également une augmentation dans l'élimination des chlorures par l'urine. Tous les sels facilement et rapidement diffusibles qui s'éliminent par l'urine entraînent toujours avec eux une certaine quantité de chlorures. Néanmoins l'organisme tend à maintenir à un taux déterminé la provision de chlorure de sodium qu'il renferme. C'est ainsi que le lendemain du jour où le médicament administré est éliminé en forte quantité, alors que toutes les autres conditions restent les mêmes, une certaine quantité de chlorure de sodium se trouve retenue, ce qui fait qu'on constate une diminution de la teneur de l'urine en chlorure de sodium. Si l'on tient compte de ce fait, tous les phénomènes signalés s'expliquent facilement, et les opinions de Wöhler, Isambert et Rabuteau, relativement à *l'inaltérabilité des chlorates dans l'organisme* reprennent toute leur valeur. Ce premier point, étudié avec grand soin entre autres par v. Mering, est d'ailleurs actuellement admis par tous les expérimentateurs, Marchand à leur tête. Récemment les recherches de Kohts, instituées dans le laboratoire de Hoppe-Seyler, l'ont de nouveau pleinement confirmé.

D'où provient donc la *méthémoglobine*, qui donne au cadavre des individus, empoisonnés par les chlorates, leur aspect caracté-

ristique? Je vous l'ai déjà dit, je la considère comme un produit accessoire n'apparaissant qu'au moment de la mort, et nullement comme la cause première de l'empoisonnement et de la mort.

Laissez-moi maintenant vous montrer d'abord la *formation de méthémoglobine dans le sang défibriné*, extrait des vaisseaux. Il y a deux heures environ, on a versé dans ces trois éprouvettes du sang défibriné: dans le premier, 30 c.c. de sang non dilué avec 3 c.c. d'une solution de chlorate de soude à 10⁰/₀, de manière que la teneur totale du liquide en sel soit de 1,45⁰/₀ (30 c.c. de sang, renfermant 180 mgr. de NaCl, + 300 mgr. $NaClO_3$); dans le second, 5 c.c. de sang et 25 c.c. de solution saline physiologique contenant la même quantité de $NaClO_3$, de manière à obtenir également une solution saline à 1,45⁰/₀ (5 c.c. de sang renfermant 30 mgr. de NaCl + 25 c.c. NaCl 0,6⁰/₀ = 180 mgr. NaCl + 300 mgr. $NaClO_3$); enfin, dans le troisième, 5 c.c. de sang, auxquels on a ajouté 25 c.c. d'eau distillée, et renfermant de même 300 mgr. $NaClO_3$, ce qui donne une solution saline à 1⁰/₀. Les récipients ont été mis pendant une heure environ dans l'étuve à la température de 40° C., et vous pouvez voir qu'en ce moment le sang a déjà pris dans tous trois une coloration brun chocolat. La teneur en substances salines des trois liquides est peu différente. Toutefois c'est dans le *liquide dont la teneur en sel est le moins considérable que le sang s'est altéré en premier lieu*, et cela parce que sous l'influence de l'eau distillée les globules rouges s'étaient déjà altérés et avaient déjà abandonné leur hémoglobine avant l'addition du chlorate. La transformation caractéristique de l'oxyhémoglobine en méthémoglobine est évidente dans les trois liquides, et l'examen spectroscopique y fait voir avec une grande netteté les raies caractéristiques de la méthémoglobine [1]). J'ajouterai de suite que dans les solutions salines entièrement isotoniques, qui laissent les globules rouges intacts, de même que dans les solutions hyperisotoniques, la méthémoglobine se forme également. On peut en conclure que l'oxyhémoglobine, tant celle qui est mise en liberté que celle qui se trouve encore combinée aux globules rouges, subit sous l'influence des chlorates la transformation caractéristique que nous avons mentionnée; seulement la transformation s'accomplit dans le second cas avec plus de lenteur.

[1]) A part sa coloration caractéristique, la méthémoglobine présente les propriétés suivantes:

1°. les raies de l'oxyhémoglobine — la raie près de D et celle entre D et F — sont devenues très étroites et moins nettes; en outre est apparue une raie très large et très nette, beaucoup plus marquée que les deux autres, tout juste au-delà de C.

2°. par l'addition de substances réductrices, telles que le sulfure d'ammonium, la méthémoglobine se transforme en oxyhémoglobine; cette transformation se reconnaît instantanément, tant à la coloration rouge vif que prend le liquide qu'à l'examen spectroscopique.

Depuis qu'ont paru les travaux de HÜFNER, KÜLZ, OTTO, DITTRICH et d'autres, il est impossible de considérer plus longtemps cette transformation comme une oxydation de l'oxyhémoglobine. La *transformation de l'oxyhémoglobine en méthémoglobine* s'accomplit sous l'influence des substances les plus diverses, tant oxydantes que réductrices, et elle peut même se produire par l'addition de corps entièrement indifférents. Le plus souvent cette transformation est incomplète, et il persiste encore, à côté de la méthémoglobine, de petites quantités d'oxyhémoglobine, à tel point qu'on connaît à peine le spectre d'une solution pure de méthémoglobine (DITTRICH). Tous les travaux de ces derniers temps s'accordent à reconnaître que *l'oxyhémoglobine et la méthémoglobine* renferment la même quantité d'oxygène et doivent simplement être considérées comme des *composés isomères*, qui ne diffèrent que par le fait que *dans la méthémoglobine l'oxygène se trouve combiné d'une manière beaucoup plus intime à l'hémoglobine que dans l'oxyhémoglobine.* La formation de méthémoglobine aux dépens de l'oxyhémoglobine sous l'action des chlorates ne démontre donc nullement — et j'insiste sur ce point — que le chlorate ait abandonné de l'oxygène à l'hémoglobine.

Quand on fait agir pendant longtemps, à la température du corps, le chlorate sur du sang peu ou pas dilué, la transformation que subit ce dernier ne se borne pas à la formation de méthémoglobine. Vous pouvez vous en convaincre en regardant le contenu de cette éprouvette, dans laquelle j'ai mis hier 30 c.c. de sang non dilué avec 3 c.c. d'une solution de chlorate de soude à 10%, et que j'ai placée ensuite pendant 24 heures à l'étuve. Vous voyez que le sang s'est transformé en une masse noire, solide, ressemblant à du caoutchouc et se laissant difficilement enlever du verre. On dirait qu'il s'est produit de nouveau une sorte de coagulation, bien que toute la fibrine ait été enlevée du sang avant de commencer l'expérience. Cette modification survenue dans la consistance doit probablement être attribuée à un gonflement considérable du stroma des globules rouges, s'accompagnant d'une altération de plus en plus prononcée de l'hémoglobine, qui semble se transformer en hématine (v. MERING). La modification devient de plus en plus complète à mesure que l'action du chlorate se prolonge et que la température s'élève. Elle est en outre favorisée par la présence de sel, de glycose, etc.

Pour traiter mon sujet d'une manière méthodique il faut que je vous parle maintenant des *symptômes d'intoxication provoqués par les chlorates.* Je fais ici abstraction de l'action des chlorates dont le métal — tel que le chlorate de potasse — est doué par lui-même de propriétés toxiques, et je me servirai pour mes expériences du sel de sodium. Au moyen d'une sonde oesophagienne, j'introduis

dans l'estomac d'un lapin, du poids de 1600 grammes, 20 grammes de chlorate de sodium en solution à 25°/₀, soit 12 grammes par kilogramme d'animal. Vous voyez bientôt se produire des *convulsions* et des *contractions* dans les *muscles de la face et des quatre membres;* puis surviennent des frissons et des tremblements de courte durée, qui deviennent de plus en plus prononcés, et auxquels vient s'ajouter un état de *coma* et la *paralysie* du système nerveux central: l'animal ne peut plus se tenir debout et tombe sur le côté. Les convulsions deviennent de plus en plus violentes, et la respiration de plus en plus fréquente. Parfois la violence des convulsions est telle que l'animal est projeté en l'air. Au milieu de ces phénomènes et d'une dyspnée intense l'animal succombe au bout de peu de temps. Tandis qu'à l'autopsie vous pourrez constater à toute évidence qu'il s'est formé de la méthémoglobine, il est impossible d'en trouver la moindre trace pendant la vie dans le sang en circulation. C'est un fait que j'ai eu l'occasion d'observer et qui a été confirmé par tous les expérimentateurs. Mais si on conserve le sang recueilli pendant la vie, on y trouve au bout de quelque temps de la méthémoglobine, et celle-ci apparaît d'autant plus rapidement que le sang ainsi recueilli est conservé à une température se rapprochant davantage de la température du corps. *Peu de temps avant la mort et immédiatement après* on voit déjà apparaître la *coloration noire*, que pour ces motifs je crois devoir considérer, au moins chez le lapin, comme un phénomène cadavérique. Seulement ce qui s'observe chez le lapin ne semble pas pouvoir s'appliquer en tous points au chien et à l'homme.

Tremblements, convulsions, spasmes, dyspnée: tels sont les phénomènes que provoque chez le lapin l'administration interne ou l'injection dans le sang du chlorate de soude. Mais ces symptômes d'intoxication ne s'observent pas uniquement chez le lapin. Voici devant vous deux grenouilles. A l'une d'entre elles j'ai introduit dans la bouche du chlorate de soude en substance; à l'autre j'ai injecté sous la peau une solution à 10°/₀ de ce sel. A côté de ces deux grenouilles, vous en voyez deux autres, servant de contrôle, auxquelles on a administré du chlorure de sodium au lieu du chlorate de soude, aux mêmes doses et par les mêmes voies. Chez toutes vous voyez se produire de temps en temps de petites convulsions, des contractions fibrillaires dans tous les groupes musculaires. Les convulsions ne sont pas, il est vrai, aussi violentes que chez le lapin et les crises intenses font totalement défaut; mais, à part ces contractions, on observe que les mouvements volontaires et l'excitabilité réflexe sont déjà considérablement diminués. Les animaux se laissent mettre sur le dos, sont somnolents, et ne réagissent même plus à des excitations violentes des

nerfs sensibles. Si vous comparez entre elles les grenouilles ayant reçu du chlorure de sodium et celles auxquelles à été donné le chlorate de sodium, vous verrez que toutes présentent la même série de phénomènes se produisant dans le même ordre, et vous serez dès lors convaincus d'avoir affaire à des *actions salines*. Vous observerez les mêmes phénomènes en administrant le nitrate de soude, le bicarbonate de soude, en un mot partout où vous introduirez dans le sang d'un animal (lapin, cobaye, chat, chien) une solution saline fortement concentrée.

L'action exercée par les *sels sur les albumines*, *sur les globulines*, *sur l'imbibition*, etc. a été étudiée avec beaucoup de soin par HOFMEISTER et ses élèves. Nous aurons à revenir plus d'une fois dans la suite sur les modifications que subit le protoplasme de la cellule vivante sous l'influence des sels, modifications que HUGO DE VRIES a étudiées dans un travail devenu classique. Mais les expériences, que je viens de vous rapporter, ainsi que celles instituées chez le chien au moyen d'une injection intraveineuse de chlorate de soude ou de chlorure de sodium (V. GORKOM), suffisent à démontrer combien les cellules ganglionnaires du cerveau et de la moelle et les troncs nerveux eux-mêmes sont sensibles à une augmentation de la teneur en sel du liquide qui les baigne. Sous l'influence de cette *augmentation*, la teneur en eau de ces éléments anatomiques diminue en même temps que leur *teneur en sel* augmente; il en résulte une *excitation* énergique et passagère de ces éléments. Mais quand l'augmentation est considérable, il en résulte la perte de la fonction des organes, la *désorganisation* de leur *structure moléculaire*. Ce phénomène se reproduit partout où le protoplasme vivant est soumis à l'influence de solutions salines dont la concentration est supérieure à sa propre teneur en sel. A la surface des muqueuses nous pouvons, chez l'animal vivant, observer à l'oeil nu et au microscope les phénomènes dont nous parlons, et cela surtout à la surface des *muqueuses stomacale et intestinale*. Sous l'influence des solutions salines concentrées, nous voyons la muqueuse devenir le siège d'hyperémie, d'inflammation et même de nécrose. Toutes les parties sous-jacentes à la muqueuse, y compris les fibres nerveuses sensibles qui s'y rendent, sont excitées, et cette excitation détermine par voie réflexe les maux d'estomac, les vomissements, les diarrhées, en un mot tout le syndrome désigné le nom de gastro-entérite. Mais ce sont surtout les *appareils glandulaires*, et parmi eux les glandes salivaires et avant tout les *reins*, chargés de l'élimination du sel renfermé dans le sang, qui sont le siège des modifications dues à l'action saline. Il se produit d'abord une excitation plus ou moins forte qui se manifeste par une augmentation de la sécrétion — par une augmen-

tation de la diurèse pour le rein. Puis surviennent une série de *troubles dans la nutrition parenchymateuse*; qui se manifestent par l'apparition dans l'urine d'albumine, de sang, d'éléments figurés provenant du rein (cylindres). Quand ces troubles sont très accentués, la sécrétion glandulaire diminue et peut même être abolie (oligurie et anurie).

Cette action saline, dont le mécanisme est fort bien connu (Falck, Novi, Heintz), et dont tous les organes et appareils subissent l'action nuisible, finit par entraîner la mort chez l'homme comme chez les animaux. Peu importe d'ailleurs que la solution saline concentrée soit introduite dans l'estomac, ou dans le sang, ou bien encore dans le tissu sous-cutané; le résultat est le même du moment qu'une quantité suffisante de sel a pénétré dans le „milieu intérieur". Le tableau de l'empoisonnement, qu'on peut naturellement étudier avec le plus de facilité dans le cas du chlorure de sodium, est toujours identique. Des altérations profondes des grands appareils du cerveau et de la moelle épinière, des appareils moteurs en premier lieu, puis du centre respiratoire (oedème pulmonaire), des organes éliminateurs, tels que le rein, ne font jamais défaut. Puis apparaissent les symptômes qui dépendent de la voie d'introduction du sel et de l'endroit où il a développé ses effets excitants; ainsi naissent toute une série de symptômes secondaires, parfois d'origine réflexe.

Si je crois pouvoir affirmer sans hésiter que tel est bien le mécanisme de la mort chez les animaux qui succombent au cours de ces expériences, je dois me demander pourquoi, dans les cas d'empoisonnement mortel par les chlorates, observés chez l'homme, le tableau symptomatique est parfois *tout différent*. Vous me répondez vous-même aussitôt qu'il n'y a là rien qui doive étonner. C'est qu'en effet les cas d'empoisonnement par le chlorate de soude sont pour ainsi dire inconnus. C'est toujours le chlorate de potasse qui a déterminé les accidents signalés, et l'élément alcalin qui entre dans la composition de ce sel est lui-même doué de propriétés toxiques. *L'action saline* se combine donc ici à *l'action du potassium* et le tableau de l'empoisonnement se trouve ainsi obscurci.

Dans la très grande majorité des cas, où l'administration du sel produit ainsi un empoisonnement mortel, on voit aux approches de la mort ou peu de temps auparavant, le sang prendre une coloration noir de suie; à ce moment on y trouve de la méthémoglobine au lieu d'oxyhémoglobine. Lorsque demain je vous mettrai sous les yeux les grenouilles empoisonnées par le chlorate, leur aspect extérieur ou la coloration de leurs organes seront bien différents de ceux des grenouilles ayant succombé à l'action du chlorure de sodium. Maintenant que le coeur bat encore, on peut

déjà voir chez les premières, en les disséquant, l'apparition de cette coloration noire caractéristique des poumons, du coeur, des muscles et surtout du foie; rien de pareil ne s'observe chez les grenouilles tuées par l'administration du chlorure de sodium. Dans le cadavre du lapin le changement de coloration des organes internes est encore plus frappant. La coloration normale d'un beau rose, remplacée par une teinte sale d'un gris foncé; le coeur, de coloration brun noirâtre, dilaté au maximum et rempli de caillots sanguins; la coloration brun chocolat du foie, des muscles et des reins; l'aspect noir sale des muqueuses stomacale et intestinale, fortement dilatées par du liquide et présentant en divers endroits des pertes de substance et des hémorragies: tels sont les traits principaux et frappants du tableau qu'offre en général à l'autopsie le lapin empoisonné par le chlorate.

Ai-je maintenant le droit de considérer — comme je le faisais il y a quelques années — cette *formation de méthémoglobine* purement comme un *phénomène cadavérique* et de lui refuser toute participation à l'action toxique des chlorates? Chez le lapin sans aucun doute; car j'ai beau varier l'expérience chez le lapin normal, agir lentement ou rapidement, injecter beaucoup ou peu de substance, jamais je ne parviens à déceler la moindre trace de méthémoglobine formée pendant la vie. Chez la grenouille on observe déjà quelque chose de plus pendant la vie. Bien que je ne puisse plus considérer une grenouille entièrement paralysée, dont le coeur bat encore, comme un animal doué d'une vitalité bien énergique, elle vit cependant; or chez cet animal on constate d'une façon indéniable la présence de méthémoglobine dans le sang quelques heures avant que la vie soit éteinte. Chez le *chien*, je n'arrive à provoquer la *formation de méthémoglobine pendant la vie* avec certitude et d'une façon constante que par *une seule méthode d'administration*, à savoir: en donnant le chlorate *par la voie interne* à des doses qui ne soient pas trop considérables. En effet, si j'administre une dose unique considérable, de façon à tuer l'animal, il se forme bien de la méthémoglobine, dont on reconnaît le mieux la production à la coloration noirâtre des muqueuses linguale et buccale; seulement en général on ne constate sa formation qu'une demi-heure ou un quart d'heure avant la mort, de même que chez le lapin elle se forme parfois peu de temps avant la mort. Mais dans certaines circonstances favorables, quand le chien a pris à l'intérieur quelques doses de chlorate de soude qui ne sont ni trop petites, ni trop grandes, on voit l'animal tomber tout d'un coup sur le flanc, après être resté pendant tout un temps en bonne santé. Il présente quelques légers tremblements, ses muqueuses prennent une coloration foncée d'un

brun noirâtre et peu de temps après il élimine en petite quantité une urine fortement chargée de méthémoglobine. Puis on voit disparaître de nouveau peu à peu la coloration brun noirâtre; l'animal revient à lui; la sécrétion urinaire augmente et l'animal reste en vie ou au moins continue de vivre pendant quelques jours. Dans ce cas, on peut donc à juste titre parler d'une méthémoglobinémie pendant la vie. Chez l'homme, où l'empoisonnement est naturellement le résultat de l'ingestion par la voie stomacale, on voit de temps en temps se produire des cas analogues, bien qu'ils soient beaucoup plus rares qu'on ne le pense en général. Quand la *formation de méthémoglobine* dans le sang se manifeste nettement par la *coloration spéciale de la peau et des muqueuses*, la *mort est presque toujours prochaine.* Dans les autres cas, où l'on ne peut conclure à la formation de méthémoglobine dans le sang que par suite de la présence de la méthémoglobine dans l'urine, cette coloration de la peau et des muqueuses ne s'observe pas, ou tout au moins est-elle très rare.

Chez l'homme, le chien, la grenouille, la méthémoglobine peut donc, dans tous les cas, apparaître dans le sang sous l'influence des chlorates déjà durant la vie, tandis que, chez le lapin et le cobaye, l'apparition de cette substance est toujours l'indice d'une mort prochaine. Quelle est donc la raison de cette différence? Je vous ferai d'abord observer que *chez les diverses espèces animales l'hémoglobine* se comporte d'une *manière identique* vis-à-vis des chlorates. C'est ce que démontrent non seulement les expériences „in vitro" mais aussi celles faites sur des animaux vivants. Quand par un moyen quelconque on *met en liberté l'hémoglobine renfermée dans le sang d'un animal vivant*, on voit se produire également, chez le *lapin* par exemple, une *méthémoglobinémie* des plus manifestes. Dans une série d'expériences, que je n'ai pas publiées, et dans lesquelles je mettais l'hémoglobine en liberté chez l'animal vivant grâce à une injection sous-cutanée de glycérine, j'ai vu constamment la méthémoglobine apparaître dans le sang, quelle que fût la voie par laquelle le chlorate de soude fût administré. (CAHN, qui a fait la même expérience, injectait, chose étonnante, la glycérine dans le sang, comme si le mode d'action de la glycérine lui était totalement inconnu, bien qu'un grand nombre d'expériences déjà anciennes de ECKHARD, LUCHSINGER et d'autres, eussent pu lui apprendre que de cette manière on ne parvient pas à provoquer l'hémoglobinémie). Plus tard A. FALCK publia des résultats analogues: il provoqua l'hémoglobinémie chez le lapin en lui faisant une injection intraveineuse d'urée ou une injection sous-cutanée de sels biliaires, et introduisit ensuite le chlorate dans le sang de l'animal. On peut conclure de ces faits que la

différence observée pendant la vie entre le sang de lapin d'une part et celui du chien et de l'homme d'autre part ne peut pas dépendre d'une différence dans la nature de la matière colorante du sang, mais tient uniquement à une différence dans la résistance des éléments figurés, auxquels la matière colorante du sang se trouve combinée. C'est bien là la véritable explication. VON LIMBECK et FALCK ont démontré à toute évidence que les solutions de chlorate isotoniques et hyperisotoniques exercent beaucoup plus rapidement une influence délétère sur les corpuscules rouges du chien (du chat et de l'homme) que sur ceux du lapin. Les *globules rouges* du *lapin* offrent une *plus grande résistance à l'action des sels* en général et à celle des chlorates en particulier. Le plasma du sang du lapin (sang des herbivores) est caractérisé par une plus grande richesse en eau, par une teneur moins considérable en globuline, par une réaction alcaline plus intensive. Les recherches mémorables d'HAMBURGER ont mis en évidence que cette réaction alcaline rehausse la résistance des globules rouges en les rendant moins perméables ou imperméables pour les substances qui se trouvent dans le plasma sanguin, et qui ont la propriété de leur enlever l'hémoglobine (chlorure d'ammonium, acides biliaires etc.). Dans le même ordre de faits rentre l'observation de FALCK, qui administrait le chlorate en même temps qu'il enlevait rapidement une grande quantité d'eau au plasma sanguin — en injectant dans le sang une solution concentrée de sucre (sirop). En diminuant ainsi la force de résistance des globules rouges (c'est-à-dire en les rendant plus perméables pour le chlorate), on réussit parfaitement à faire apparaître dans le sang du lapin la méthémoglobine plusieurs heures avant la mort. Une contre-expérience faite par HAYEM, non pas dans ce but mais pour des motifs tout autres, démontre la vérité de notre manière de voir. Ainsi quand chez le chien, à la suite de sections de veines répétées, le sang est devenu plus aqueux, on ne voit plus se former de méthémoglobine, même après l'injection de fortes quantités de chlorate de soude, bien que l'animal succombe en présentant tous les symptômes de l'action saline (HAYEM 1882, 1889).

En résumé, la *formation de la méthémoglobine dans le sang sous l'influence des chlorates* est donc simplement la conséquence de *l'action saline sur les globules rouges.* Cela est tellement vrai que même le sel de cuisine en solution concentrée peut, à une température un peu élevée, déterminer la formation de méthémoglobine dans le sang après la mort (DITTRICH). Les globules rouges de toutes les espèces animales ne sont pas également sensibles à l'action saline. Bien plus, chez un animal donné, dont les globules rouges présentent une certain degré de perméabilité pour les sels, ies

uns seront plus résistants et les autres le seront moins: c'est que l'individualité de chaque globule rouge en particulier ne peut être mise en doute. Tant que l'action du sel ne détermine pas une désorganisation trop grande des globules rouges, leur hémoglobine n'est pas transformée en méthémoglobine; mais une fois que cette transformation s'est accomplie, le globule sanguin est menacé d'une destruction prochaine et bientôt la méthémoglobine est mise en liberté. Alors le stroma du globule rouge se divise en fragments plus ou moins grands, qui circulent librement dans le sang et peuvent, quand elles s'agglutinent de manière à former une embolie, oblitérer les petites artères rénales. Ce n'est donc pas la méthémoglobine comme telle, mais seulement la *destruction des globules rouges, consécutive à l'action saline, qui joue un rôle dans la production des phénomènes d'intoxication provoqués par les chlorates.*

VINGT-ET-UNIÈME CONFÉRENCE.

Antiseptiques inorganiques. Chlorate de potasse (suite). Sublimé. Nitrate d'argent.

Absence de rapport entre l'action des chlorates et la formation de méthémoglobine. Arguments: 1. différences dans la formation de méthémoglobine chez les diverses espèces animales; 2. absence de formation de méthémoglobine dans l'empoisonnement mortel; 3. guérison d'individus empoisonnés, après la formation de méthémoglobine; 4. innocuité de la formation de méthémoglobine. Doses toxiques et mortelles du chlorate de soude et du chlorure de sodium; du chlorate de potassium, du chlorure et d'autres sels de potassium. Symptômes et traitement de l'empoisonnement par le chlorate de potassium; formes de l'empoisonnement; moyens à opposer à l'action saline et à l'action du potassium. *Emploi thérapeutique*: faible action antiseptique du *chlorate de potasse*. Explication de l'effet thérapeutique par les propriétés osmotiques du sel et par les modifications produites dans les tissus où siègent les microorganismes. Usage externe, usage interne. Administration interne du chlorate de potasse avec l'iodure de potassium. Danger d'explosion pendant la préparation du médicament. Pastilles de chlorate de potasse. Chlorate de soude.

Sublimé; explication de ses propriétés antiseptiques énergiques par son affinité pour l'albumine. Danger d'intoxication. *Emploi thérapeutique* dans la pratique antiseptique. *Nitrate d'argent* et d'autres sels métalliques dans la pratique antiseptique.

Messieurs. Je continuerai aujourd'hui les considérations au sujet des chlorates, au risque d'encourir le reproche que je m'étends trop longtemps sur un point qui m'intéresse particulièrement. Néanmoins je m'expose volontiers à ce reproche. Jusqu'ici j'ai résisté à dessein à mon désir de répondre aux objections qui m'ont été faites par plusieurs de mes collègues allemands, qui n'ont pu se rallier à mon opinion que l'action toxique des chlorates doit être attribuée uniquement à l'action saline, déjà connue depuis longtemps. Le professeur MARCHAND entra le premier en lice, d'abord très probablement sans s'être muni de nouvelles expériences. C'est ce que font supposer les conclusions contradictoires, publiées par cet auteur dans un et même article. Les premières conclusions, exprimées déjà en 1879 et „maintenues intégralement" en

1886, sont les suivantes: „Les chlorates SONT TOXIQUES par une action directe sur le sang, qui est caractérisée *par la transformation de l'oxyhémoglobine en méthémoglobine*". Au mois de juin 1887, le même auteur se résume à la fin de son travail dans les termes suivants: „Lors de *l'action réciproque des globules rouges du sang et des chlorates* il s'agit en premier lieu d'un *processus* pour ainsi dire *physique*. En rapport avec ce processus les chlorates ne se comportent presque pas autrement que d'autres sels, p. e. le chlorure de soude". A un autre endroit on peut lire cette phrase imprimée en caractères gras: „*L'action toxique des chlorates sur l'hémoglobine n'est pas une action absolue* et constante, elle ne s'accomplit que sous des *conditions déterminées*". Cet aveu de MARCHAND me satisfaisait pleinement; aussi je n'ai pas répondu aux attaques de CAHN, BINZ et d'autres, parcequ'en attendant HOFMEISTER et ses élèves, ainsi que VON LIMBECK, FALCK et DITTRICH avaient produit de nouveaux faits, qui ne venaient que confirmer la justesse de ma théorie. J'ai eu le tort dans ma première communication — pourquoi ne pas le reconnaître — de me servir en quelques endroits de termes qui n'étaient pas tout à fait exacts [1]), de ne point assez faire ressortir l'action des sels sur les globules rouges, enfin d'avoir négligé d'étudier les effets de l'administration interne de chlorates chez le chien. Mais comme autrefois, et même avec plus de force qu'autrefois, je puis affirmer que *l'action toxique et mortelle des chlorates est indépendante de la formation de méthémoglobine.* Permettez-moi de résumer maintenant les arguments qui plaident en faveur de la conclusion que je viens d'exprimer. Ils sont basés sur des faits et des réflexions, tant personnels qu'empruntés aux auteurs qui se sont occupés de la question.

1°. A priori il paraît très invraisemblable que la méthémoglobinémie doive être considérée comme la cause de la mort, vu que ce phénomène ne se produit presque jamais chez le lapin, tandis qu'il s'observe fréquemment chez le chien et chez l'homme. L'influence du chlorate, en tant que sel, ne peut donc pas être niée a priori (v. LIMBECK).

2. Chez le chien et chez l'homme, même dans les cas mortels, la présence de la méthémoglobine dans le sang et dans l'urine durant la vie est loin d'être constante (HAYEM, v. LIMBECK).

3. L'homme, le chien et le lapin (ces derniers, on le conçoit, seulement dans des conditions déterminées), qui, après l'administration de chlorates, ont présenté de la méthémoglobine dans le sang et surtout dans l'urine, peuvent entièrement se rétablir. La guérison est même assez fréquente, et quand la mort doit se produire, elle

---

[1]) Ainsi celui de „putréfaction" au lieu de „symptôme cadavérique".

survient à un moment où déjà la méthémoglobine a disparu de l'urine (v. LIMBECK, FALCK, MARKWALD et d'autres).

J'arrive maintenant à l'argument le plus important, connu déjà depuis quelque temps, mais démontré seulement d'une façon péremptoire par les recherches les plus récentes de DITTRICH. Voici comment il est énoncé par cet auteur:

4. „Plusieurs poisons qui produisent de la méthémoglobine sont supportés à des doses relativement très fortes; même la cyanose, due à la production de la méthémoglobine, peut se dissiper sans laisser de traces. La méthémoglobine est une substance non toxique et sa présence dans le sang n'a pas d'importance sérieuse, aussi longtemps que l'organisme dispose de moyens suffisants pour pouvoir répondre à son besoin d'oxygène".

Dans la suite, quand nous parlerons plus en détail des médicaments et poisons, qui donnent lieu à la formation de méthémoglobine, tels que l'hydroxylamine, le nitrobenzol, l'hydroquinone, la pyrocatéchine et surtout l'antifébrine, la phénacétine, etc., vous serez encore davantage convaincus de la vérité de cette proposition de DITTRICH. En effet, dans aucun de ces cas la mort ou les symptômes menaçants qui se déclarent ne peuvent être attribués à la formation de méthémoglobine, et il se trouve parfois de la méthémoglobine dans le sang après la mort, sans qu'un poison ait été introduit dans l'organisme pendant la vie (MASCHKA).

A mon avis, les arguments que je viens de vous citer sont décisifs. Ils démontrent d'une manière péremptoire que *l'altération du sang* — c'est-à-dire *la formation de méthémoglobine — ne peut être la cause première de l'action toxique* des chlorates. Bien au contraire, quand on l'observe, elle est *la conséquence des propriétés toxiques, déshydratantes des sels:* ce sont elles qui déterminent une destruction des globules rouges et consécutivement la transformation de l'hémoglobine en méthémoglobine.

Pour nous assurer de la justesse de cette manière de voir, nous avons un moyen que nombre d'auteurs paraissent avoir perdu de vue. Si le chlorate agit uniquement par ses propriétés déshydratantes, amenant la désorganisation du protoplasme de divers tissus, il ne peut être ni plus ni moins toxique que tout autre sel de même espèce et jouissant de propriétés de diffusion analogues; en outre, cette action toxique devra s'exercer en raison inverse du poids moléculaire. Le chlorate dont le poids moléculaire est considérable, sera donc supporté à des doses relativement plus grandes que le chlorure du même métal alcalin, dont le poids moléculaire est moins élevé. En d'autres termes les doses toxiques et mortelles du $NaCl$ et $NaClO_3$ devront être égales, quand ces substances sont directement injectées dans le sang, ou plus exactement

les doses toxique et mortelle du $NaClO_3$ devront être légèrement supérieures à celles du NaCl. On peut facilement se convaincre, tant chez le chien que chez le lapin, de la vérité de ce fait, quand on injecte le médicament dans les veines. FALCK insiste spécialement sur ce point, que chez le lapin la pression sanguine baisse beaucoup plus rapidement par l'action du chlorure de sodium que par celle du chlorate de sodium; il en conclut que *l'injection du chlorure de sodium dans le sang est plus dangereuse que celle du chlorate de sodium.* J'ai observé la même chose chez le chien. Je regrette que plusieurs auteurs, accordant trop d'importance à la question de la méthémoglobine, aient négligé d'instituer des expériences dans cette direction [1]). En outre, j'ajouterai que la dose mortelle du chlorure de potassium, administré au lapin par la voie stomacale, est inférieure à celle du chlorate de potassium donné dans les mêmes conditions, ce qui est en accord parfait avec le poids moléculaire de ces substances. Enfin, quand on compare les doses toxique et mortelle du chlorate de potasse chez l'homme, à celles du nitrate et du sulfate de potasse, on constate qu'elles sont presque entièrement identiques. Il faut, bien entendu, tenir compte uniquement des cas où le chlorate de potasse a été ingéré par erreur, et non de ceux où il a été administré à des malades; sinon les conclusions seraient forcément erronées [2]).

Les cas d'intoxication chez l'homme, relatés par les auteurs, étant presque exclusivement dus à l'ingestion de *chlorate de potasse,* les choses se compliquent encore davantage, par suite de cette circonstance que tous les *sels de potassium sont toxiques*, comme nous aurons l'occasion de le dire plus tard avec plus de détails; dans les expériences sur les animaux nous avons toujours recours à dessein au chlorate de soude, dans le but d'exclure l'action du potassium. J'ajouterai encore que *les sels de potassium ne sont pas*

---

[1]) Je vise ici plus spécialement VON LIMBECK, qui se rallie presque en tous points à ma manière de voir, mais qui chez le chien attribue néanmoins la mort, survenant au cours de l'empoisonnement aigu, à la formation de méthémoglobine, sans avoir institué des expériences de contrôle consistant dans l'injection de solutions concentrées de chlorure de sodium dans le sang.

[2]) La connaissance des doses toxique et mortelle de KNO_3 et de K_2SO_4, sels auxquels je fais allusion, date d'une époque où le chlorate n'était presque pas employé, et où l'on avait pour ces deux médicaments une prédilection particulière. Le K_2SO_4 était un remède secret, qui fut acheté en quantité considérable par le duc de Holstein et qui, sous le nom de „sal holsaticum" jouit d'un grand crédit à la fin du dernier siècle et fut mis plus tard entre les mains du public. Il en résulta, comme aujourd'hui pour le chlorate de potasse, maint empoisonnement. Je pourrais en dire autant du KNO_3: de l'année 40 à 60 du siècle présent, ce médicament fut recommandé par l'école hématologique, qui recherchait dans les modifications du sang la cause des inflammations. On lui attribuait la propriété d'empêcher la formation de fibrine dans le sang, et pendant longtemps ce fut le médicament à la mode.

comparables aux sels de sodium quant à leur pouvoir de déshydration et de diffusion; que par suite ils présentent de grandes différences au point de vue de la résorption et de l'élimination, la première étant plus rapide et la seconde plus lente pour les sels de potassium que pour les sels de sodium (DEHN); en outre, que la perméabilité des globules rouges est plus grande pour les sels de potassium que pour les sels de sodium (ADOLPHI). Vous n'aurez donc aucune peine à comprendre que, bien que tout ce qui a été dit des chlorates s'applique au *chlorate de potasse*, ce sel occupe néanmoins *une place à part parmi les chlorates*, ce qui est d'une grande importance pour l'explication des phénomènes d'empoisonnement. Il faut surtout tenir compte, dans l'espèce, de l'action exercée par les sels de potassium sur le système nerveux central, action qui se trouve être fortement déprimante.

En parcourant la littérature relative aux intoxications par le chlorate de potasse, on est frappé de leur fréquence relativement beaucoup plus grande en *Allemagne*, en *Angleterre*, en *Amérique* et enfin en *France*. Dans le catalogue index de la bibliothèque du surgeon general of the U. S. army, je trouve par exemple 19 cas observés en Allemagne, 9 en Angleterre et en Amérique, et 6 en France. A ma connaissance aucun cas d'empoisonnement, suivi de mort, n'a été publié en Hollande. On se demande involontairement si dans d'autres pays, et notamment chez nos voisins d'Allemagne, on n'est pas beaucoup plus imprudent dans l'emploi de ce sel que dans notre petit pays, et si la prudence néerlandaise, si souvent raillée, n'a pas eu au moins ici son bon côté. Mais une autre question se pose à mon esprit: ne s'est-t-on pas servi parfois d'un médicament impur? La littérature reste absolument muette à ce sujet. Quand on considère le mode de préparation du chlorate de potasse, on s'aperçoit que des souillures par le chlore et l'acide chlorique ne peuvent être exclues d'une manière absolue. Il n'est pas douteux que l'on trouve dans le commerce du chlorate mélangé de chlore et d'acide chlorique. Ainsi, au début de mes recherches, une fabrique de produits chimiques bien connue m'envoya du chlorate de soude, qui avait une odeur de chlore manifeste et dont j'eus bien soin de ne pas me servir pour mes expériences. Je ne saurais affirmer si actuellement encore on délivre des chlorates dont la pureté laisse autant à desirer, et si ces impuretés ont contribué à produire des empoisonnements.

J'arrive maintenant, Messieurs, à la question, importante au point de vue pratique, mais dépourvue d'actualité pour nos pru-dents médecins néerlandais: *comment prévient-on, comment t... l'empoisonnement par le chlorate de potasse?*

L'intoxication ne me paraît guère difficile à

ployez jamais dans la pratique des solutions trop concentrées et n'en prescrivez jamais de trop fortes quantités. Veillez à ce que le public sache une fois pour toutes que tout médicament peut devenir un poison, quand il est absorbé en quantité trop considérable.

Malgré ces précautions, il pourra vous arriver que l'on vienne un soir ou un matin réclamer vos secours pour un cas d'empoisonnement par le chlorate de potasse. Souvenez-vous toujours alors de ce fait que *l'intoxication est due en partie à l'action saline*, *en partie à l'action du potassium*. Par conséquent, si le sel se trouve encore dans l'estomac, lavez cet organe au moyen de la sonde oesophagienne, en vous servant d'une solution diluée de chlorure de sodium ou de bicarbonate de soude. Faites prendre au malade une grande quantité de boisson, surtout beaucoup de lait. Par ce moyen, vous combattez l'inflammation locale de la muqueuse stomacale, vous favorisez l'élimination du sel par le rein, et enfin vous remédiez à la déshydration du sang. A cet égard un cas communiqué par Bernheim est des plus instructifs. Un paysan avait pris 23 grammes de chlorate de potasse en poudre en deux fois. Il restait parfaitement bien portant, mais on lui avait administré des grandes quantités de lait et d'eau. Falck, ayant injecté directement dans le sang de lapin une dose mortelle de ce sel (2—3 grammes par kilogr. d'animal), réussit à maintenir ces animaux en vie en leur introduisant dans l'estomac, soit avant soit en même temps, de grandes quantités de lait. Ces expériences vous prouvent suffisamment qu'en agissant commeje viens de vous le dire vous êtes dans la bonne voie.

L'empoisonnement augmente beaucoup en gravité quand la fonction rénale est troublée ou suspendue. Dans ce cas en effet l'action saline a déjà exercé ses effets sur le sang, le chlorate a détruit un certain nombre de globules rouges, et la méthémoglobine ainsi que les débris des globules rouges oblitèrent les vaisseaux du rein [1]). L'anurie, observée dans de pareilles conditions, a un pronostic qui est très grave, sans être toutefois désespéré. Parfois la sécrétion urinaire se rétablit. Le malade sécrète d'abord une petite quantité d'urine brun noirâtre, trouble, chargée de méthémoglobine et renfermant de nombreux cylindres. Plus tard l'urine prend une coloration plus claire, et avec elle s'élimine le chlorate que renferme encore l'organisme. Mais quand l'anurie persiste, le malade se trouve menacé de mort par urémie. Et même quand la sécrétion urinaire n'a pas été suspendue ou qu'elle s'est rétablie,

---

[1]) D'apres Silbermann, quand l'empoisonnement par le chlorate de potasse s'ac-
[illegible]ne de la destruction des globules rouges, il se produirait dans divers organes
[illegible]illaires étendues par suite du ferment fibrinogène qui est mis en
Dans un travail paru récemment, Silbermann soutient plei-
malgré l'opinion de Marchand et Falkenberg.

il faut toujours redouter l'urémie, parce qu'à cause de l'excitation intense à laquelle ils sont soumis les reins finissent par s'enflammer et qu'ainsi il est à craindre que le sang ne puisse plus se débarrasser des matières excrémentititielles qu'il renferme. Dans ces cas, ne refusez pas à vos malades la grande quantité de boissons (lait pur ou coupé d'eau) que leur soif intense les pousse à demander à tout moment; jamais elle ne pourra leur nuire et souvent ils en retireront de grands avantages. Souvent dans des cas pareils — principalement dans les cas subaigus —, on observe en outre d'après la relation des auteurs, l'ictère et le gonflement de la rate. J'attribue cet ictère en partie à l'action locale du sel sur la muqueuse de l'estomac et de l'intestin (ictère catarrhal), en partie à la destruction des globules rouges sous l'action du sel (ictère polycholique). C'est également à ce dernier facteur que je crois pouvoir rapporter le gonflement de la rate, car ce phénomène s'observe chaque fois que les globules rouges sont détruits en quantité considérable. L'administration de liquides en abondance constitue également le meilleur moyen de combattre ces deux symptômes.

A défaut d'un antagoniste direct, grâce auquel nous puissions combattre la dépression du système nerveux central qui caractérise l'action toxique du potassium, nous pouvons avoir recours aux excitants du système nerveux central: le café ou le thé chaud, le bouillon chaud (dont les alcaloïdes possèdent en outre tous une action plus ou moins diurétique), enfin les boissons alcooliques diluées seront administrés à des intervalles rapprochés. Il faut toutefois conseiller la prudence dans l'emploi des boissons alcooliques à action locale énergique.

Emploi thérapeutique. L'action antiseptique du *chlorate de potasse* est insignifiante. Les schizomycètes et les hyphomycètes continuent à vivre dans une solution concentrée de ce sel. Il ne peut être question d'attribuer au chlorate de potasse une action oxydante, qui lui assignerait une place à côté du permanganate de potasse parmi les désinfectants. Tout ce qu'on avait dit à ce sujet a été trouvé inexact. Le chlorate de potasse n'abandonne pas d'oxygène à l'intérieur de l'organisme vivant. La méthémoglobine, qui dans certaines circonstances se forme sous son influence, ne renferme pas plus d'oxygène que l'oxyhémoglobine. Même à la surface de muqueuses malades le chlorate de potasse est si peu modifié, que von Mering a pu trouver dans l'urine d'un diphtérique, qui se gargarisait avec une solution de chlorate de potasse, la totalité du chlorate absorbé.

A quoi ce sel doit-il donc sa rénommée? A mon avis, il la doit uniquement à ses *propriétés osmotiques*, à sa diffusion rapide

complète, grâce à laquelle il pénètre dans les cellules épithéliales de la muqueuse et au sein de tous les tissus, avec lesquels il vient en contact. C'est grâce à ces propriétés osmotiques que le chlorate de potasse accélère la circulation et améliore l'état de la nutrition. Là où il a exercé son action, le terrain cesse d'être propice au développement des microbes, qui y ont élu domicile.

Vous me demanderez peut-être: un autre sel ne pourrait-il rendre de tout aussi bons services? Je le pense comme vous; mais toujours faudrait-il que ce fût un sel de potassium, car les propriétés osmotiques des sels de sodium sont tout autres. Parmi les sels de potassium, le chlorure et le nitrate, dont le propriétés osmotiques ressemblent le plus à celles du chlorate, pourraient seuls entrer en ligne de compte. L'expérience acquise au lit du malade nous a démontré pourtant, de la manière la plus certaine, les propriétés thérapeutiques remarquables du chlorate de potasse, et en présence d'un pareil témoignage nous avons toutes raisons d'être reconnaissants et contents. Toutefois nous ne serons entièrement satisfaits que le jour où la lumière complète sera faite sur l'action de ce médicament, et à ce sujet je crois mon devoir de vous signaler l'opinion exprimée par notre compatriote Sasse. Il attribue aux sels de potassium en général et au chlorate de potassium en particulier une action constrictive —, non démontrée à mon avis, — sur les fibres musculaires lisses des plus fines ramifications vasculaires.

Dans la pratique, le chlorate de potasse s'emploie à *l'extérieur* comme *antiseptique local*, en premier lieu dans toutes espèces d'affections infectieuses et non infectieuses des muqueuses buccale et pharyngienne. Parmi les affections où l'application locale du chlorate de potasse produit une amélioration notable et procure même la guérison, je citerai: la *stomatite ulcéreuse* et *membraneuse*, le *scorbut*, la *stomatite mercurielle* et même la *stomatite gangréneuse*, *l'angine tonsillaire*, *l'angine diphtérique* (Caucalon), les *aphthes*, le *croup*, le *catarrhe du larynx*, le *catarrhe de la cavité naso-pharyngienne*. L'application locale du chlorate de potasse a encore été recommandée et a rendu souvent de bons services dans des affections atteignant d'autres muqueuses; ainsi, dans diverses formes de *coryza*, dans la *blennorrhagie uréthrale*, la *leucorrhée*, la *cystite;* elle s'est même montrée utile dans certaines affections cutanées et dans les cancroïdes externes.

A *l'intérieur* on a prescrit le chlorate de potasse dans les maladies les plus diverses: dans la bronchite, la tuberculose pulmonaire, la fièvre typhoïde, la syphilis, la glycosurie, l'ictère, la néphrite, la cystite, l[illegible] de l'estomac (Brissaud), la lèpre (Carreau); on [illegible] *battre l'avortement* et comme

galactogogue (HARKIN). Un certain nombre de médecins étaient tellement enthousiastes de ce médicament et le sont encore actuellement, qu'il fut pendant un certain temps sur le point de devenir une panacée universelle. Malgré cela, je ne pourrais vous citer qu'un seul cas où le chlorate de potasse, pris à l'intérieur, se montre réellement efficace. Je veux parler de l'action diurétique de ce sel, déjà signalée par ISAMBERT et remise de nouveau en lumière chez nous par le Dr. KLINKERT (1882), qui, pour le recommander, se basait sur son expérience personnelle. Tous ceux qui ont expérimenté avec les chlorates et notamment avec le chlorate de potasse ont eu bien des fois l'occasion de constater la réalité de cette action diurétique. Pour ne pas parler d'observations anciennes, et abstraction faite des miennes propres, je me borne à vous citer les expériences récentes de VON LIMBECK et FALCK, qui démontrent d'une manière péremptoire les *effets diurétiques* de ce sel, si facilement diffusible. Je n'ai pas besoin d'insister, au point de vue thérapeutique, sur les avantages d'un bon diurétique, dans nombre de circonstances; mais le sel de BERTHOLLET ne possède aucune autre action thérapeutique spécifique.

Le *mode d'administration* le plus recommandable, tant pour l'usage externe que pour l'usage interne, est la *solution à 2 ou tout au plus à* $3^0/_0$. Dans les affections de la bouche on fera gargariser toutes les heures ou toutes les deux heures avec cette solution, ou bien on appliquera celle-ci au moyen d'un pinceau sur les parties malades de la muqueuse buccale (diphtérie, stomatite ulcéreuse, aphthes), sur les amygdales, etc. UNNA fait brosser les dents dans toutes les affections buccales, accompagnées de „foetor ex ore", avec du chlorate de potasse pur, ou avec une pâte dentifrice, qui contient $50^0/_0$ de chlorate mêlé au carbonate calcique, à la poudre d'iris. Pour l'usage interne on prescrira également la solution à $2^0/_0$; on en fera prendre $^1/_4$, $^1/_2$, ou au maximum 1 gramme en une fois, et pas plus de 5 ou au maximum 10 grammes dans l'espace de 24 heures.

Pour terminer, deux remarques d'une portée pratique. Si vous prescrivez à un syphilitique, soumis au traitement mercuriel et ioduré combiné, un gargarisme au chlorate de potasse dans le but de prévenir la stomatite mercurielle, recommandez-lui de se rincer la bouche à l'eau pure après s'être gargarisé, et de ne rien avaler de la solution de chlorate de potasse. C'est qu'en effet, quand le *chlorate de potasse* et *l'iodure de potassium* arrivent dans l'estomac avec l'acide chlorhydrique, l'iode peut être mis en liberté et peut exercer sur la muqueuse stomacale une action caustique qui n'est pas à souhaiter et peut même être préjudiciable au malade.

En second lieu il va de soi que, sur votre ordonnance, vous n'in-

viterez jamais le pharmacien à triturer le chlorate de potasse avec le tannin, le cachou, etc. S'il vous arrivait, dans un moment de distraction, de formuler une pareille ordonnance, le pharmacien sera assez sage pour ne pas l'exécuter. Il sait que le *chlorate de potasse*, *trituré avec des substances organiques*, forme un mélange facilement *explosible*. L'hypophosphite de soude, mélangé au chlorate de potasse, peut aussi donner facilement lieu à une explosion. Il en est de même d'une solution de ce sel, mélangée à la teinture de perchlorure de fer et à la glycérine (KOBERT).

Les pharmacopées anglaise et allemande ont inscrit depuis longtemps au nombre des préparations officinales des „lozenges" ou pastilles de chlorate de potasse (mélange du sel avec de la gomme, du sucre, de l'eau, etc.). En Hollande on employait surtout les pastilles françaises dites de DETHAN. Aussi est-ce à juste titre que notre nouvelle pharmacopée (Ed. III) mentionne les *trochisci chloratis kalici*, préparés en mélangeant 10 p. de poudre de chlorate de potasse avec une même quantité de poudre de gomme arabique, 80 p. de sucre et autant d'eau qu'il en faut pour pouvoir préparer 100 pastilles. Chaque pastille renferme donc 100 milligrammes de chlorate de potasse et l'on peut en prendre 4 à 8 par jour.

Le *chlorate de soude*, officinal en Amérique et recommandé à diverses reprises en Allemagne, en France et en Angleterre, n'a guère réussi à s'introduire dans la pratique, comme succédané du chlorate de potasse. Il est beaucoup plus soluble dans l'eau que le chlorate de potasse (on peut en dissoudre 25 à 50 grammes dans 100 grammes d'eau) et, en tant que sel de sodium, il est moins toxique. Il paraît à première vue convenir pour remplacer efficacement le chlorate de potasse dans la thérapeutique. Cependant il n'en est rien, parce qu'en tant que sel de sodium il possède des propriétés osmotiques tout à fait différentes de celles du chlorate de potasse. Le chlorate de soude est peu employé et n'est pas officinal dans notre pharmacopée.

IV. *Les antiseptiques inorganiques les plus énergiques*, dont l'un peut être considéré comme le plus énergique parmi tous les antiseptiques, sont le *sublimé* et le *nitrate d'argent*. A la tête de tous se trouve le SUBLIMÉ, sel métallique facilement soluble, facilement diffusible, précipitant l'albumine même quand il est en solution diluée et formant avec elle une combinaison insoluble. Le sublimé arrête tous les processus de fermentation produits par des ferments non organisés; il tue les ferments organisés et les microorganismes et empêche le développement des bactéries ainsi que la formation de leurs spores. Une substance dont l'action sur les organismes inférieurs est tellement énergique que par exemple 70 milligrammes suffisent pour préserver de la putréfaction 1 litre de bouillon,

et qui en outre, à la température du corps, agit plus énergiquement encore qu'à la température ordinaire, doit être, de par la nature même des choses, un *poison violent*. Aussi les cas d'intoxication, observés chez l'homme à la suite de l'usage d'une solution de sublimé comme antiseptique, ne sont malheureusement pas exceptionnels. Plus tard quand, abordant l'étude des altérants, je vous parlerai des composés mercuriels, je vous exposerai en détail l'action physiologique et toxique du sublimé. Qu'il me suffise pour le moment de vous dire qu'une *solution de sublimé à* $^1/_2$ *ou* $1^0/_{00}$ rend d'excellents services comme *antiseptique* externe. J'ajouterai qu'une *intoxication est surtout à redouter* quand on emploie de grandes quantités de cet antiseptique pour laver des muqueuses plus ou moins lésées, des séreuses ou des plaies fraîches. C'est pour ce motif que dans ces derniers temps on a recommandé une *pommade de sublimé à la lanoline* (à 1: 1000 ou 1 : 5000) principalement pour le traitement de *l'érysipèle* (GOTTSTEIN, WENDEROTH). Quoique de très petites quantités de cette pommade suffisent, elle n'est néanmoins pas entièrement inoffensive. Les principes généraux, que nous avons exposés à propos de l'emploi thérapeutique des parasiticides, trouvent ici leur entière application.

Ceux qui ont été chargés de rédiger notre pharmacopée sont partis de l'idée que les objets de pansement fournis par les pharmaciens présenteraient les meilleures garanties. Dans cet ordre d'idées on a cru devoir inscrire dans notre arsenal thérapeutique la gaze au sublimé (*tela e chloreto hydrargyrico*) et la ouate au sublimé (*gossypium e chloreto hydrargyrico*), matériaux de pansement, dont on ne saurait se passer de nos jours dans la pratique chirurgicale et obstétricale. La gaze, comme la ouate, renferme le sublimé dans la proportion de 1: 400. Le mode de préparation n'exclut pas la possibilité de la transformation d'une partie du sublimé [1]).

Le sublimé ne sera pas aisément supplanté en tant qu' antiseptique par d'autres comporés mercuriels. Notez cependant que l'on a chaleureusement recommandé l'oxycyanure de mercure et le biiodure de mercure, comme des antiseptiques aussi énergiques, mains moins irritants que le sublimé.

Théoriquement le NITRATE D'ARGENT est un antiseptique tout aussi énergique que le sublimé. Comme celui-ci, il précipite l'al-

---

[1]) Dans l'importante dissertation de STROINCK (Amsterdam, 1888) sont rapportés un grand nombre d'exemples de transformations subies par le sublimé par suite de la présence de chlorures de sodium, de potassium, d'ammonium, lors de la désinfection des matières fécales ou à la suite du mélange avec l'eau des dunes d'Amsterdam. Dans la préparation de la gaze ou de l'ouate au sublimé on pourrait empêcher cette transformation par l'addition de chlorure de potassium (SALZMANN).

bumine sous forme d'un composé insoluble, tue les microorganismes, empêche les ferments inorganiques d'exercer leur action, contrarie le développement et la multiplication des schizomycètes. Malgré ces propriétés on emploie rarement le nitrate d'argent comme antiseptique. En regard de ses propriétés caustiques et astringentes qu'il partage avec quantité d'autres sels de métaux lourds et de métaux alcalino-terreux (*le chlorure de zinc*, le *sulfate de zinc*, *le sulfate de cuivre*, *l'alun*), l'on néglige trop son *action antiseptique,* qui est de la plus haute importance, et qui donne, par exemple, des résultats si excellents dans le traitement de la *gonorrhée* et la *conjonctivite infectieuse.* Son pouvoir bactéricide le met sur le même rang que le sublimé : 7 p. de sublimé ont la même puissance antiseptique que 8 p. de nitrate d'argent. Le nitrate d'argent s'emploie parfois sous forme de pommade (nitrat. argenti 1, bals. peruv. 5, vaselini 100 gr., TREUB). Son affinité chimique pour les chlorures, que l'on rencontre partout dans l'organisme, et surtout la facilité avec laquelle il se laisse réduire en présence des matières organiques, font qu'il ne convient guère comme antiseptique général.

Selon LAZZANO le pouvoir bactéricide du nitrate d'argent serait encore surpassé par celui du *fluorure d'argent* (p. 283), antiseptique puissant, mais se décomposant facilement. $^1/_2$ milligr. de ce sel dissous dans 10 cc. d'eau suffirait pour tuer les spores du bacille du charbon.

Très récemment enfin LIEBRECHT a preconisé l'emploi de *l'argonine*, comme pouvant remplacer avantageusement celui du nitrate d'argent. L'on obtient *l'argonine*, en mêlant le nitrate d'argent avec une solution alcaline de caséine, et en précipitant le tout par l'alcool. C'est donc une espèce de caséinate d'argent, exempt de toute propriété caustique mais antiseptique énergique, et pouvant entrer en concurrence avec le *phosphate de l'éthylène-diamine ou argentique*, dont SCHÄFFER a préconisé en 1894 les vertus tout à fait identiques.

VINGT-DEUXIÈME CONFÉRENCE.

Antiseptiques organiques. Phénol.

Classification et division des antiseptiques organiques, appartenant à la série aromatique.

Phénol ($C_6 H_5 OH$). Pureté, coloration rouge, solubilité. Action sur l'albumine, sur le protoplasme, sur les enzymes et les microorganismes. Action toxique sur les organismes à structure simple et sur les animaux à organisation supérieure. *Action physiologique:* chez la grenouille, convulsions et dépression par l'intermédiaire du système nerveux central; chez les lapins, chiens, etc., mêmes phénomènes, produisant en outre l'augmentation de la pression sanguine et l'accélération de la respiration; diminution de l'excitabilité musculaire, influence sur les sécrétions, hémoglobinémie et hémoglobinurie. *Toxicologie du phénol chez l'homme.* Usage interne, action caustique, coma, paralysie totale, collapsus. Usage externe; dépression du système nerveux central, parfois convulsions. Différence apparente entre l'intoxication chez l'homme et l'animal dépendant de la dose et de la résistance de l'individu.

Accumulation du phénol dans les organes (cerveau). Élimination par l'urine. Modifications subies par le phénol à l'intérieur de l'organisme. Formation d'hydroquinone et de pyrocatéchine, d'esters de l'acide sulfurique et de combinaisons avec l'acide glycuronique. Caractères de l'urine après ingestion de phénol. Influence de la réaction de l'urine.

Traitement de l'intoxication par l'acide phénique. Élimination du phénol ingéré. Valeur des sulfates et du saccharate de chaux comme antidote. Prophylaxie de l'empoisonnement par l'acide phénique. Mélange de phénol avec la glycérine (BINNENDIJK).

Emploi thérapeutique: à l'extérieur comme antiseptique, antiphlogistique, dessicant, caustique. Mode d'emploi: lotions; lavages; injections sous-cutanées et intraparenchymateuses; phénol en vapeurs, pulvérisation phéniquée, spray à l'acide phénique, inhalation du phénol, olfactoire catarrhal. Usage interne: dans les diarrhées et les affections cutanées. Modes d'administration. Dosage.

Phénate de sodium. Acide sulfocarbolique et phénolsulfonique (acide sozolique). Phénol trichloré. Phénol monochloré.

Messieurs. Nous voici arrivés aux antiseptiques organiques. Si nous nous étions placé strictement au point de vue historique, nous aurions dû commencer par vous parler de cette classe de médicaments microbicides. Chacun sait en effet que le traitement des plaies, tel qu'on l'institue de nos jours et dont

LISTER fut le prophète, il y a environ un quart de siècle, doit son origine à l'application à la chirurgie des faits découverts par PASTEUR dans l'étude de la fermentation et de la putréfaction. Chacun sait que l'introduction de la nouvelle méthode dans la pratique est redevable de ses premiers triomphes à l'emploi d'un antiseptique organique, l'acide carbolique (acide phénique). Celui qui connait les progrès de nos jours sait aussi que l'acide phénique ne règne plus seul comme antiseptique organique et que l'industrie moderne s'est évertuée à faire partager le triomphe du traitement antiseptique des plaies par un grand nombre de substances organiques, préparées artificiellement comme le phénol. De fait, le nombre des antiseptiques organiques est devenu aujourd'hui tellement considérable que je désire vous mettre d'abord sous les yeux un „tableau de la troupe". Tous ces corps ont ceci de commun qu'ils appartiennent à la série aromatique. Ils dérivent du benzol et du dibenzol. Ce sont d'abord les substances mères ellesmêmes, puis leurs alcools et leurs éthers, leurs oxacides, les éthers composés qu'on en prépare artificiellement, leurs acétones, etc., que nous comprendrons dans le tableau. Quant aux dérivés azotés du benzol, — à part quelques exceptions —, nous les laissons en dehors du cadre de notre étude. Ils forment la transition vers les alcaloïdes végétaux. Bien qu'ils possèdent des propriétés antiseptiques réelles, ils ne sont guère employés dans ce but, mais plutôt comme médicaments antipyrétiques et neurotiques.

A. Hydrocarbures, alcools et éthers:

(C_6H_6 = benzol).

I. C_6H_5OH = monooxybenzol = monohydroxybenzol = PHÉNOL, ACIDE PHÉNIQUE;

Acide orthophénolsulfonique = aseptol:

$C_6H_4\left\langle\begin{matrix}OH\\SO_3\end{matrix}\right. H$ = (acide sozolique).

Phénol monochloré $C_6H_4Cl\,OH$; phénol trichloré: $\left.\begin{matrix}C_6H_2\\Cl_3\end{matrix}\right\}OH$.

II. $C_6H_4(OH)_2$ = dihydroxybenzol:

$C_6H_4(OH).OH$ (2) = pyrocatéchine = orthodioxybenzol = orthodihydroxybenzol (1 : 2).

$C_6H_4(OH).OH$ (3) = RÉSORCINE = MÉTADIOXYBENZOL (1 : 3).

[). OH (4) = hydroquinone = paradioxybenzol (1 : 4).

III. $\left.\begin{matrix} C_6H_4 \\ CH_3 \end{matrix}\right\}$ OH = méthylphénol = CRÉSOL.

Enfin en même temps que le crésol nous étudierons l'éther monométhylique de l'homopyrocatéchine $C_6H_3CH_3.(OH)_2$ = CRÉOSOL,

et celui de la pyrocatéchine $C_6H_4.OH.OCH_3$ = GAÏACOL.

(Eléments constituants de la CRÉOSOTE (ainsi que le phénol).)

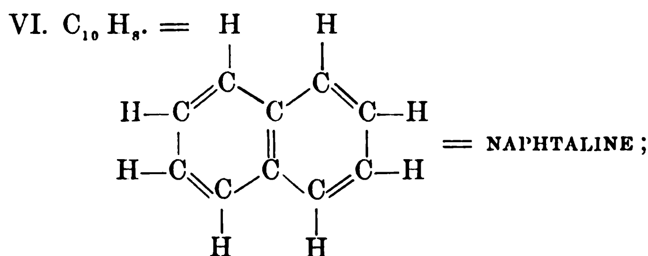
Signalons encore, comme dignes d'attention:

IV. $C_6H_3.CH_3.C_3H_7OH$ = THYMOL (parapropylmétaméthylcrésol et

V. $\left.\begin{matrix} C_6H_4 \\ CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}\right\}$ diméthylbenzol = XYLOL.

A côté de ces hydrocarbures ou dérivés hydroxyliques de constitution extrêmement simple se place le dibenzol ou naphtaline, dont dérivent un nombre beaucoup considérable d'autres combinaisons. Toutefois, pour ne pas trop compliquer la question, je me bornerai à citer les substances qui ont été récommandées dans la pratique médicale. Ce sont:

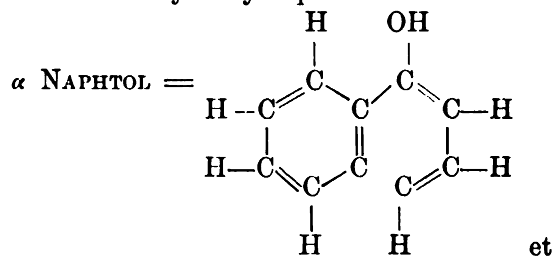
VI. $C_{10}H_8$. =



= NAPHTALINE;

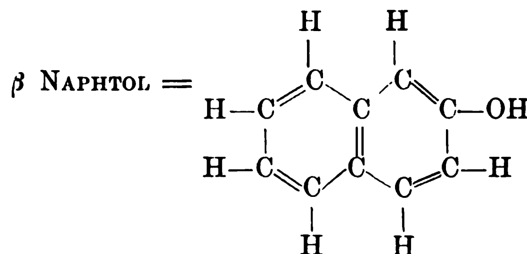
VII. $C_{10}H_8O$. = monohydroxylnaphtaline

α NAPHTOL =



et

β NAPHTOL =



VIII. HYDRONAPHTOL, β-hydronaphtol, dihydroxylnaphtaline.
IX. CRÉOLINE, mélange de crésol, naphtol, anthracène, etc.
Lysol, *Désinfectol*.

B. Oxacides et acides carboxyliques.

I. C_6H_5.COOH = ACIDE BENZOÏQUE, dérivant directement du benzol.
II. C_6H_4OH. COOH = acide oxycarbolique = ACIDE SALICYLIQUE et les sels qui en dérivent.
III. C_6H_3. CH_3. COOH.OH = ACIDE CRÉSOTINIQUE, dérivant du du crésol.
IV. $C_{10}H_6$. COOH. OH = ACIDE OXYNAPHTOÏQUE, dérivant de la naphtaline de la même manière que l'acide salicylique dérive du benzol. Ici encore on connaît deux corps ayant cette formule, l'acide α- et β-oxynaphtoïque.

C. Ethers composés.

I. ESTERS SALICYLIQUES: Salicylate de phénol = SALOL; salicylate de naphtol = BÉTOL; salicylate de crésol = CRÉSALOL.; salicylate de thymol = SALITHYMOL; salicylate de diacétol = SALACÉTOL; salicylate de paramidophénol = SALOPHÈNE.
II. ESTERS BENZOÏQUES: benzoate de gaïacol = BENZOSOL; benzoate de naphtol = BENZONAPHTOL.

D. Acétones.

SALICYLRÉSORCINE ACÉTONIQUE.

E. Combinaisons azotées.

PYOCTANINE, SULFAMINOL, RHODANATES DE QUINOLINE.

I. ACIDE PHÉNIQUE, PHÉNOL, acide carbolique. Nous étudierons d'abord le principal dérivé du benzol (C_6H_6), le phénol, dont la formule C_6H_5OH est encore présente à la mémoire de vous tous. Vous savez tous que c'est l'alcool du benzol. Pendant que je vous mets sous les yeux ces divers spécimens d'acide phénique cristallisé, je vous rappelle que notre pharmacopée décrit le *phénol*, encore appelé, comme elle le dit, par synonymie, acide phénique ou acide carbolique — comme se présentant sous forme de cristaux incolores, isolés, à odeur spéciale, — se volatilisant sous l'action de la chaleur. Or, même le phénol de la meilleure qualité, et tel est le produit anglais préparé par CALVERT, ne reste pas indéfiniment incolore. Peu à peu les cristaux prennent une colo-

ration rouge; celle-ci est d'autant plus lente à se produire que l'acide phénique est de meilleure qualité. On ne sait pas au juste à quelle transformation la production de cette coloration rouge doit être attribuée. D'après FABINI, elle serait due au phényl-érythrène ($C_{30} H_{30} NO$), substance qui se formerait aux dépens du phénol, quand il est mélangé de traces de cuivre, d'ammoniaque et d'oxygène.

Le phénol est soluble dans l'eau, l'alcool, la glycérine, etc. Mon ancien assistant, le major BINNENDIJK, a constaté qu'à l'état de très grande pureté le phénol est plus soluble qu'à l'état impur. Alors qu'un produit parfaitement pur se dissout dans l'eau dans la proportion de 1: 12 à 13, un grand nombre de produits commerciaux ne s'y dissolvent que dans la proportion de 1 : 20.

L'acide phénique précipite l'albumine. Il n'est pas question ici d'une combinaison du phénol avec l'albumine. En effet l'albumine précipitée par le phénol peut être entièrement débarrassée d'acide phénique grâce à un lavage à l'alcool. Nous nous trouvons donc ici en présence d'une précipitation à peu près analogue à celle qui s'observe par l'addition d'alcool éthylique. *Cette précipation de l'albumine a une grande importance au point de vue de l'action locale du phénol.* En vertu de cette propriété, l'acide phénique concentré constitue un caustique local et en même temps un anesthésique, quand nous détruisons par exemple à son aide dans la pulpe dentaire une fibre qui s'y trouve à nu. En tenant compte de cette propriété du phénol, vous ne serez nullement étonnés d'apprendre que cet agent chimique, appliqué sans jugement, a provoqué plus d'une fois chez l'homme la *gangrène* dite *pheniquée* (STEINHAUSEN, RODE). Et ce n'est pas la peau seule, sur laquelle le phénol exerce une action nuisible, mais en solution concentrée il désorganise ou tue tous les tissus vivants: les globules sanguins, les faisceaux musculaires primitifs, les fibres nerveuses, etc. La grande analogie des enzymes avec les albumines fait prévoir que le phénol pourra aussi *empêcher les fermentations* de se produire. L'acide phénique prive en effet de toute activité la pepsine, la ptyaline, la diastase et d'autres ferments non organisés, et désorganise le protoplasme des microorganismes, tels que les champignons de la levûre, les bactéries, etc.

Le professeur PLUGGE et le Dr. VAN GEUNS, qui dans le temps ont été tous les deux couronnés pour un mémoire (présenté au concours organisé par les professeurs de l'Athenaeum Illustre d'Amsterdam) en réponse à une question se rapportant à l'action antiseptique du phénol, ont attiré l'attention sur ce fait qu'il faut des *quantités* relativement *considérables d'acide phénique pour empêcher les fermentations et tuer les bactéries.* Pour empêcher l'action pep-

togène de la *pepsine* et de la *trypsine*, par exemple, VAN GEUNS dut se servir *d'une solution à* $2^1/_2{}^0/_0$ et, pour arrêter la *fermentation lactique*, il fallut une concentration *de* $0,6^0/_0$. PLUGGE de son côté dut employer une *solution à* $1^0/_0$ *pour arriver à tuer les microbes.*

L'acide phénique ne paraît pas non plus agir d'une manière très efficace sur les schizomycètes pathogènes; l'antiseptique le plus ancien de la pratique antiseptique moderne est un de ceux dont l'action est des plus faibles. Mais, alors que les micro-organismes offrent vis-à-vis de cet agent chimique une résistance variable d'après leur nature, quoique toujours assez notable, les organismes supérieurs s'y montrent beaucoup plus sensibles. Ainsi, les vorticelles, les paramécies, les opalines succombent déjà dans une solution à 1: 500. L'acide phénique est un *poison violent pour les animaux à sang froid et pour les animaux à sang chaud* ainsi que pour *l'homme.* Des cas d'empoisonnement assez graves, ou dont l'issue fut fatale, se sont produits déjà peu de temps après l'application des pansements à l'acide phénique et surtout après celle du lavage de diverses cavités du corps avec des solutions phéniquées, et celle du „carbolspray".

C'est pourquoi nous examinerons en tout premier lieu *l'action éloignée de l'acide phénique chez les animaux* ou son *action physiologique.* Quand on introduit sous la peau ou dans l'estomac d'une *grenouille* pendant la période d'hiver — pendant l'été une dose plus petite suffirait peut-être à cause de la rapidité plus grande de la résorption — 20 milligrammes d'acide phénique en solution à $2^0/_0$, il se produit rapidement des troubles importants qui, comme vous pouvez le voir, consistent en des *convulsions spontanées*, répétées, se manifestant dans tous les muscles volontaires du corps. En même temps l'animal est pris de mouvements convulsifs, analogues à ceux qu'il exécute pendant la course ou le saut. Ces convulsions cloniques persistent quand je place l'animal sur le dos et l'on voit qu'il n'a pas encore perdu entièrement connaissance, car il ne cesse de faire des efforts, il est vrai infructueux, pour reprendre sa position normale. Une autre grenouille, dans l'estomac de laquelle j'ai introduit 40 milligrammes d'acide phénique, présente la même série de phénomènes, bien qu'à un degré moindre, vu que la résorption se fait naturellement avec plus de lenteur. Chez les deux grenouilles vous remarquez en outre une *augmentation de l'excitabilité réflexe.* En leur touchant la patte à un moment où l'animal est au repos, ou bien en frappant sur la table, on voit les convulsions se produire aussitôt. Comment se produisent ces convulsions cloniques? Prennent-elles, comme on peut le supposer a priori, uniquement leur point de départ dans le cerveau et la moelle épinière, ou bien, comme le prétend HUSEMANN, les terminai-

sons des nerfs moteurs dans les muscles sont-elles excitées en même temps? Une expérience bien simple, faite avec une troisième grenouille, nous fournit la réponse à cette question. Avant d'introduire dans l'estomac de cet animal 40 milligrammes de phénol à 2°/₀₀, j'ai lié d'un côté l'artère ischiatique, et de l'autre côté j'ai coupé le plexus sciatique [1]). Au bout de peu de temps cet animal présente également des convulsions, non pas à la patte dont les nerfs ont été coupés, mais au contraire à celle qui ne reçoit plus de sang, mais qui se trouve encore en rapport avec le système nerveux central. Bien que dans une des pattes l'apport de sang aux terminaisons nerveuses intramusculaires se fasse sans interruption, nous constatons que les convulsions font défaut par suite de la suppression de la conductibilité dans le tronc nerveux; dans l'autre patte, où cette conductibilité est intacte, les convulsions se produisent comme chez l'animal intact, malgré que tout apport de sang artériel soit supprimé.

Cette expérience, entièrement copiée sur la méthode employée par CLAUDE BERNARD et PELIKAN dans leurs études classiques sur le curare, démontre donc avec certitude que l'acide phénique agit chez la grenouille uniquement comme *poison convulsivant central.* De même que la santonine, par exemple, il excite les centres moteurs situés dans le système nerveux central et augmente en outre la sensibilité des appareils ganglionnaires, qui transmettent aux fibres motrices l'excitation qui leur est apportée par les fibres nerveuses sensitives.

L'administration du phénol à *dose considérable* abolit les symptômes d'excitation et fait survenir très rapidement une *paralysie généralisée* avec *perte de l'excitabilité réflexe.*

Chez les animaux à sang chaud: le chien, le chat, le lapin, l'action du phénol est la même. L'on remarque surtout chez le chien des tremblements musculaires multiples et des frissons, qui sont provoqués, selon TURTSCHANINOW, par l'excitation du cerveau, et des secousses musculaires isolées, dépendant d'une irritation de la moelle. Seulement chez ces animaux l'excitabilité exagérée fait place beaucoup plus rapidement que chez la grenouille au coma et à la paralysie généralisée, et la mort survient beaucoup plus rapidement.

Injecté à dose toxique sous la peau ou dans les veines des mammifères, le phénol produit en outre une *accélération de la respiration* et une *élévation de la pression sanguine.* Ces deux phénomènes peuvent naturellement être le résultat des convulsions,

---

[1]) Chez la grenouille on trouve facilement l'artère ischiatique et le plexus sciatique en soulevant le coccyx du côté du dos.

l'accélération de la respiration pouvant dépendre d'une excitation du centre respiratoire due à une production plus considérable d'anhydride carbonique, et l'élévation de la pression sanguine pouvant tenir à une augmentation de résistance produite dans les petites artères par les convulsions. Pour déterminer, si l'acide phénique excite les centres respiratoire et vaso-moteur par lui-même et indépendamment de son action convulsivante, on empêche les convulsions de se produire en curarisant l'animal au préalable. Si dans ces conditions, on voit quand même la respiration s'accélérer et la pression sanguine s'élever, on peut en conclure que ce sont là des symptômes primaires de l'action du phénol. Or, en instituant l'expérience indiquée après curarisation, loin d'observer une élévation de la pression sanguine, on constate un léger abaissement de celle-ci (GIES), et, comme la fréquence respiratoire n'est pas non plus augmentée, on a le droit de conclure que les *deux symptômes signalés sont secondaires et se produisent sous l'influence des convulsions.*

A *dose très considérable, le phénol diminue l'excitabilité musculaire* (GIES). Mais c'est là un phénomène d'ordre secondaire pour l'étude de l'action toxique chez l'animal entier; car ce fait a été établi par des expériences faites au moyen d'appareils destinés à l'étude des muscles isolés, et l'animal a déjà depuis longtemps succombé avant que l'excitabilité musculaire soit diminuée.

L'acide phénique n'agit pas seulement sur les appareils locomoteurs; les appareils glandulaires subissent également son influence Chez les jeunes chats blancs (ainsi que chez l'homme) on constate, après l'empoisonnement par l'acide phénique, une augmentation de la *sécrétion sudorale*, qui est la conséquence d'une excitation centrale des centres sudoripares (GIES). La *sécrétion salivaire* est augmentée chez tous les animaux. Cette augmentation ne paraît pas dépendre d'une excitation centrale, mais d'une action irritante exercée sur les nerfs sécrétoires ou sur les cellules glandulaires elles-mêmes, par suite de l'élimination du phénol par les glandes salivaires.

Quand on pratique l'injection sous-cutanée ou intraveineuse d'acide phénique, surtout chez le lapin, on observe en outre un autre phénomène, à savoir: *l'hémoglobinémie* et *l'hémoglobinurie* (BINNENDIJK). En général l'apparition de ces symptômes est suivie d'une courte période, pendant laquelle l'urine renferme encore de l'albumine et quelques éléments figurés, mais cette néphrite toxique est presque toujours de courte durée chez les animaux. Ce phénomène paraît dépendre d'une action directe de l'acide phénique sur les globules rouges et s'observe parfois, bien que rarement, chez l'homme. Récemment KRUKENBERG en a signalé un cas: il

s'agissait d'une femme chez laquelle on avait pratiqué des lavages intra-utérins avec une solution d'acide phénique à 2,7°/₀. On constata peu de temps avant la mort, en même temps que l'hémoglobinémie et l'hémoglobinurie, l'apparition d'un ictère et le gonflement de la rate, phénomènes qui sont étroitement liés à la destruction d'une grande quantité de globules rouges.

Quand *l'intoxication se produit à la suite de l'administration interne* de l'acide phénique, les muqueuses digestives et particulièrement la muqueuse stomacale subissent *l'action caustique* déjà signalée, et l'inflammation intensive de la muqueuse du pharynx se propage souvent jusqu'au larynx, aux bronches, et aux poumons, en donnant lieu a une bronchopneumonie, qui termine la vie (LANGERHANS). L'excitation intense de la muqueuse des voies digestives et des voies resperatoires détermine alors, par voie réflexe, une série de processus, qui viennent s'ajouter à l'action éloignée du phénol et viennent compliquer le tableau de l'empoisonnement.

Depuis que tout le monde connait l'acide phénique comme un désinfectant énergique, on a eu quelquefois l'occasion d'observer chez l'homme des cas d'intoxication dus à *l'emploi fortuit*, *abusif* ou *prémédité*, d'une solution pure d'acide phénique. Ces cas représentent des exemples assez purs *d'empoisonnement par administration interne*. Le phénol est très rapidement résorbé, et, dans les conditions mentionnées, une très grande quantité d'acide phénique pénètre à la fois dans le sang. Le malade tombe dans le *coma; il est entièrement paralysé; le pouls est extrêmement faible; la respiration lente et stertoreuse; l'excitabilité réflexe presque entièrement abolie.* Le tableau de cette intoxication rappelle alors en partie le „cadaver ad instar", qui s'observe à la suite de l'ingestion de fortes doses d'alcool ou de boissons alcooliques.

Dans les *cas d'empoisonnement où le phénol a été employé à l'extérieur*, pour le lavage des plaies, des surfaces saignantes, ou des cavités tapissées par une séreuse, le *tableau de l'empoisonnement* ressemble souvent à celui que nous venons de décrire, mais ce sont surtout les *phénomènes de collapsus* qui dominent la scène. Il est certain que dans ce cas l'apparition du collapsus est favorisée par l'état du patient qui vient d'être opéré, et dont le système nerveux a été fortement ébranlé. C'est encore ainsi qu'il faut expliquer l'absence des convulsions qui, dans les expériences faites sur les animaux, s'observent d'une façon si constante, quand la dose d'acide phénique administrée n'est pas trop considérable. Mais quand l'empoisonnement par de petites doses d'acide phénique se produit chez des individus bien portants ou doués d'une grande force de résistance, des convulsions cloniques manifestes et des crampes musculaires s'observent, comme le démontrent un

grand nombre d'observations (Treub, Damon, Desplats, Valude, Winslow, Rumbold etc.). Il n'existe donc *aucune différence essentielle entre le tableau de l'intoxication par le phénol chez l'homme et chez les animaux.* La différence des doses et de la force de résistance des individus suffit parfaitement à rendre compte des différences observées.

Le fait suivant met tout particulièrement en lumière l'affinité étroite qui existe entre l'acide phénique et le système nerveux central, et que les phénomènes, décrits il y a un instant, démontrent d'une manière si évidente. L'autopsie des lapins intoxiqués par *l'acide phénique* démontre que dans aucun organe on ne rencontre cette substance en aussi forte quantité que dans le cerveau (Gies). L'accumulation se fait surtout dans le système nerveux central (0,026 °/₀); mais on retrouve également le phénol dans le foie (0,009), les reins (0,013) et même dans les muscles (0,00125). Inutile de dire qu'on le retrouve également dans le sang (0,0125).

Comme le démontrent à toute évidence les quantités infinitésimales d'acide phénique retenues dans les organes, cet agent chimique est avant tout un médicament organodécurseur, qui *abandonne très rapidement l'organisme, par la voie rénale* entre autres. Ainsi, dans une expérience chez le lapin, Binnendijk retrouva dans l'urine 20 °/₀ de la dose injectée sous la peau, une heure après l'injection; dans une seconde expérience, au bout de 2 heures, l'animal avait déjà éliminé 65 °/₀ de la dose injectée. En général l'élimination par l'urine était presque entièrement terminée au bout de 8 heures. On ne sait pas encore d'une manière certaine si tout le phénol, qui abandonne l'organisme, s'élimine par la voie rénale. Parfois on retrouve dans l'urine 90 à 95 °/₀ de la dose administrée et les quantités de phénol, qui quittent l'organisme par d'autres voies, sont tellement imperceptibles qu'elles entrent à peine en ligne de compte. Brongers a constaté dernièrement, que l'acide phénique, injecté dans le rectum et ayant provoqué une intoxication manifeste, ne se retrouve pas dans le contenu de l'estomac. Il semble donc improbable que la muqueuse stomacale ou digestive prenne part à l'élimination de cette substance.

L'organisme animal imprime au phénol une modification particulière et la *forme sous laquelle l'acide phénique s'élimine par l'urine* démontre suffisamment la variété et l'étendue des processus synthétiques dont l'organisme dispose à cet effet. Tout d'abord une partie du phénol est transformée en *dihydroxylbenzol* c.-à.-d. en *hydroquinone* et *pyro-chine*, qui sont les dérivés para et ortho de l'acide phénique ...que générale, p. 111). Fait digne de remarque, jamais ... dans l'organisme, aux dépens du phénol, de la ...roxylbenzol).

Tant aux dépens de ces combinaisons dihydroxyliques que du phénol lui-même se forment alors les *esters sulfuriques* correspondants, de manière que l'urine renferme, outre le phénol, l'hydroquinone et la pyrocatéchine non transformées, les *esters phénol-, hydroquinone- et pyrocatéchine-sulfuriques* en quantité considérable.

En troisième lieu, le phénol et probablement aussi la pyrocatéchine et l'hydroquinone se combinent, bien qu'en quantité très faible, à l'acide glycuronique ($C_6H_{10}O_7$). C'est ce qui explique pourquoi, après l'emploi de l'acide phénique, l'urine peut dévier à gauche le plan de la lumière polarisée, par suite des *sels de l'acide phénolglycuronique* et d'autres acides glycuroniques qu'elle contient. Toutefois la combinaison du phénol avec l'acide sulfurique constitue le fait capital dans ces processus de synthèse.

Les processus de combinaison, que nous venons de signaler, ont une importance réelle pour le médecin praticien. Leur connaissance combinée à celle de la réaction de l'urine permet d'expliquer un fait observé à diverses reprises depuis que l'usage de l'acide phénique s'est répandu dans la pratique, mais qui n'a été bien expliqué que dans ces dernières années. Autrefois on considérait l'émission d'une *urine colorée en noir verdâtre* comme un des symptômes de l'empoisonnement par l'acide phénique. Aussi quand à cette époque les malades, traités par l'acide phénique, éliminaient une urine présentant ces caractères, le médecin, saisi d'effroi, croyait se trouver en présence d'un cas grave d'empoisonnement par l'acide phénique. Une pareille urine, exposée à l'air, prend une teinte de plus en plus foncée, se produisant d'abord à la surface pour gagner ensuite les couches plus profondes, de telle manière que l'apparition de la coloration noire verdâtre débute dans les couches liquides en contact direct avec l'air. Quand on traite ces urines par l'éther, on constate qu'elles renferment de l'hydroquinone et de la pyrocatéchine libres. Or, on sait que ces corps, et surtout le premier, se transforment aisément en substances d'un vert foncé ou noires, qui présentent un certain rapport avec la quinone. On hésita bientôt à attribuer à cette coloration de l'urine la valeur d'un symptôme grave d'empoisonnement par l'acide phénique, surtout parce qu'à diverses reprises on avait observé que l'urine du malade conservait sa coloration normale, malgré des symptômes manifestes d'intoxication. D'autre part on eut l'occasion de constater la coloration noire verdâtre de l'urine dans des cas, qui non seulement se terminèrent favorablement, mais encore ne s'accompagnèrent d'aucun trouble des fonctions physiologiques. Vint ensuite une époque où l'on distinguait une into[...] chimi[...] le phénol et une intoxication clinique, [...]

sentant pas entre elles de rapport bien étroit (consultez par exemple à ce sujet l'intéressante dissertation défendue par J. M. VAN 'T HOFF, 1882). Cependant il n'existe aucun motif pour opposer ici l'observation clinique à l'examen chimique; car la coloration noire de l'urine ne tient pas à ce qu'elle renferme plus ou moins d'acide phénique ou de dérivés de ce dernier, formés dans l'organisme, mais elle est uniquement due à *son état de décomposition et à sa réaction*. Aussi longtemps que la réaction de l'urine est franchement acide, la coloration noire peut totalement faire défaut, malgré que l'intoxication par l'acide phénique soit très grave. La raison en est toute simple: c'est que les sels des acides hydroquinone- et pyrocatéchine-sulfurique, que l'urine renferme, ne subissent pas de décomposition, et que l'hydroquinone et la pyrocatéchine libres, qu'elle peut contenir, ne se décomposent pas non plus dans un milieu acide. Mais quand l'urine n'est plus franchement acide, en d'autres termes quand elle contient des ferments et subit ou a subi une putréfaction plus ou moins intense, les esters éthylsulfuriques qu'elle renferme sont facilement décomposés; *l'hydroquinone et la pyrocatéchine sont mises en liberté* et oxydées, et la coloration noire devient d'autant plus accentuée que l'alcalinité devient plus forte. La *coloration noire* donne donc uniquement la mesure de l'état de décomposition de l'urine et de la quantité d'hydroquinone et de pyrocatéchine libres qu'elle renferme; elle montre simplement que les produits synthétiques, formés dans l'organisme, se sont décomposés dans l'urine après son exposition à l'air.

Traitement de l'empoisonnement par l'acide phénique. Les empoisonnements accidentels par l'acide phénique sont malheureusement très fréquents. „De tous les poisons dangereux c'est peut-être celui qui est le plus facile à se procurer et le plus inconsidérément répandu. On le trouve presque partout: au lit du malade, à la cuisine. Ce médicament est presque aussi connu que le plus commun des remèdes domestiques" (BLYTH). Quand *l'empoisonnement* est dû à *l'ingestion* accidentelle de l'acide phénique et que vous êtes appelés à temps, vous aurez avant tout à débarrasser l'organisme du phénol encore renfermé dans l'estomac; vous procéderez donc à un *lavage de l'estomac au moyen de la sonde*, jusqu'à ce que toute odeur d'acide phénique ait disparu. Les observations de DELAHOUSSE (1883), MODEL (1889), SPRATTE, CZYGAN (1891), publiées dans ces dernières années, ont démontré que, grâce à ce procédé, on peut sauver la vie des malades, même dans des cas désespérés. Aussi je vous conseille de ne jamais négliger l'emploi de ce moyen en cas d'intoxication par l'acide phénique, même alors que vos soins ne sont réclamés que tardivement. Jamais le lavage de l'estomac n'est préjudiciable au malade, et tout le phénol que vous empê-

cherez ainsi de pénétrer dans le sang sera autant de gagné sur l'ennemi. Dans l'intoxication survenue après l'emploi du phénol *à l'extérieur*, vous ne pouvez non plus jamais négliger d'enlever par des lavages tout l'acide phénique qui peut encore se trouver à l'endroit d'application du médicament (plaies, cavités séreuses peau). Tant dans l'empoisonnement par usage interne qu'externe, une fois cette première indication remplie, votre intervention ultérieure sera surtout une médication symptomatique. Vouz aurez à combattre en première ligne le collapsus, le coma, l'état de parésie ou de paralysie. Il sera donc tout indiqué de recourir aux *excitants énergiques: injection sous-cutanée de camphre dissous dans l'éther; ingestion d'alcool, de café fort; frictions énergiques sur la peau; lavements de vinaigre ou de vin dilué.* Telle est, d'une manière générale, la médication à instituer. Dans les cas légers d'intoxication, caractérisés par les *convulsions*, et où le malade a conservé sa pleine connaissance, les médicaments fortement dépresseurs sont moins indiqués que les *calmants*, tels que le *bromure de potassium.*

La combinaison du phénol (ou de ses dérivés hydroxyliques) avec l'acide sulfurique et avec l'acide glycuronique est un des moyens dont dispose l'organisme pour se préserver contre l'auto-intoxication. A l'état normal le tube intestinal contient, comme l'on sait, du phénol, du crésol, etc., produits de l'alimentation azotée et dus à la présence des bactéries de la putréfaction. Les phénolsulfates ne sont pas, il est vrai, entièrement inoffensifs; mais leur toxicité est infiniment moindre que celle du phénol (Cfr. Thérapeutique générale, p. 60 et 119). Ne peut-on pas tirer avantageusement parti de cette donnée dans l'intoxication par l'acide phénique, et n'est-il pas indiqué, chaque fois qu'on est en présence d'un cas de ce genre, d'administrer des *sulfates* (sulfate de soude, sulfate de magnésie) comme antidotes? On n'a pas hésité à répondre affirmativement à cette question et les prévisions furent pleinement confirmées par les recherches de Baumann et de Preusse. Mais le résultat pratique ne répondit pas à l'attente. Cela ne doit nullement nous étonner. La combinaison du phénol avec l'acide sulfurique n'est pas un simple processus chimique, comme l'est par exemple la combinaison de la baryte avec l'acide sulfurique. Il s'agit dans l'espèce d'un processus chimico-biologique, qui exige la coopération d'organes déterminés. Ces organes, pour autant qu'il nous est permis d'en juger, remplissent leur fonction dans les cas d'empoisonnement par l'acide phénique. Une partie de celui-ci se combine toujours à l'acide sulfurique; mais, d'une manière constante, une autre partie échappe à cette combinaison. Ceci peut dépendre ou bien de ce que la quantité de sulfate est insuffisante ou bien de l'insuffisance des organes chargés d'opérer la synthèse.

L'administration de sulfates ne sera donc utile que dans les cas où l'organisme ne disposera pas d'une quantité suffisante de sulfates. Cette circonstance ne se réalise que dans des conditions exceptionnelles, jamais chez le lapin (BINNENDIJK). C'est ce qui explique pourquoi l'ingestion de sulfates est si *rarement suivie d'effets utiles* dans l'empoisonnement par l'acide phénique, bien qu'elle ne soit jamais nuisible.

Autrefois on faisait prendre aux personnes empoisonnées par l'acide phénique du *saccharate de chaux* (HUSEMANN) ou du sucre calcique (chaux calcinée 15 p., sucre 25 p., eau, q.s. p. f. 1000, SCHOBERT); on espérait transformer de cette manière le phénol en un composé totalement insoluble, et en empêcher par conséquent la résorption. Ce n'est que quand le phénol a été pris par la voie stomacale que ce procédé est applicable, et dans ce cas encore je lui préfère le lavage de l'estomac. Lorsque l'acide phénique a été employé à l'extérieur, la nature même des choses montre que l'administration du saccharate de chaux ne peut être utile.

Il est bien plus facile de *prévenir l'empoisonnement par le phénol* que de le guérir. On évitera bien des accidents si l'on emploie l'acide phénique avec prudence, tant à l'extérieur qu'à l'intérieur. Qu'on ne perde pas le malade de vue; qu'on ait toujours présent à l'esprit que l'acide phénique est un poison plus violent pour les animaux supérieurs que pour les organismes inférieurs; enfin que certaines personnes, comme certains animaux (par ex. les chats, les rats, Comp. ZWAARDEMAKER. Thérapeutique générale, p. 148) présentent pour ce poison une certaine idiosyncrasie. Employez en second lieu un produit chimique pur, car le phénol pur est moins toxique que le produit impur ou fait par synthèse (CHARTERIS).

Je dois maintenant attirer votre attention sur un fait très curieux relatif à la prophylaxie de l'empoisonnement par l'acide phénique, surtout en application externe. Racontons d'abord comment je suis arrivé à connaître ce fait.

Lorsque le pansement à l'acide phenique régnait encore en maître absolu dans le domaine de l'antisepsie, j'instituai des expériences chez le lapin en vue d'étudier l'action physiologique du phénol et de me former ainsi une opinion sur ce sujet. A mon grand étonnement, je ne réussis pas tout d'abord à produire, d'une manière très nette, les symptômes d'empoisonnement que je vous ai fait connaître. C'est à peine si j'arrivai à fixer une dose mortelle et, d'après mes expériences, la dose toxique était beaucoup plus élevée que celle indiquée par différents auteurs. Avions-nous peut-être fait usage d'un produit d'une pureté exceptionnelle? C'est la première question que nous nous posâmes, mon assistant d'alors,

BINNENDIJK, et moi. On prétendait en effet, et LISTER soutint longtemps cette opinion, que l'acide phénique impur était seul toxique. Nous vîmes bientôt qu'il faillait chercher ailleurs la raison de l'anomalie que nous avions constatée. L'acide phénique pur, très pur, impur, coloré en rouge, bref toutes les variétés d'acide phénique se montrèrent entre nos mains moins toxiques qu'on ne l'admettait généralement. La toxicité moindre, que nous avions constatée, devait uniquement être attribuée à ce fait que, désireux de pouvoir expérimenter avec des solutions concentrées d'acide phénique, nous avions ajouté à l'eau de la *glycérine* pour dissoudre l'acide phénique. BINNENDIJK partit de ce fait pour instituer une série d'expériences, dont il exposa les résultats lors du VIIme Congrès international de médecine, tenu à Amsterdam, en 1879. Quand, chez le chien et le lapin, on emploie la glycérine en même temps que le phénol (environ 20—30°/₀ pour la solution totale), la *toxicité du phénol devient de moitié moindre*, surtout en application externe. L'addition de glycérine ralentit-elle la résorption? Le résultat des expériences fournissait une réponse, tantôt affirmative, tantôt négative. L'élimination du poison est-elle favorisée? Ici encore les expériences n'étaient pas décisives. La formation des dérivés éthérés de l'acide sulfurique est-elle facilitée? Cette hypothèse parut justifiée dans certains cas. Mais aujourd'hui je n'oserais plus soutenir que cette conclusion, basée sur la présence d'une quantité de dérivés éthérés de l'acide sulfurique plus grande qu'à l'état normal, ne devait pas plutôt être attribuée à la réaction de l'urine (acidité plus forte). Pour l'avouer en toute franchise, je ne saurais vous donner une explication satisfaisante de ce fait, pas plus que BINNENDIJK, qui institua vainement dans ce but de nombreuses expériences. Mais le fait lui-même est indiscutable. Aussi je suis fort étonné que les chirurgiens aient eu si rarement recours à cette addition de glycérine aux solutions phéniquées, employées dans un but d'antisepsie. Cette addition de glycérine est inoffensive, laisse intactes les propriétés antiseptiques du phénol, et présente en outre l'avantage de diminuer notablement l'action irritante locale des solutions phéniquées. Je n'hésite pas à déclarer que l'addition de glycérine à la solution aqueuse d'acide phénique est très désirable, dans le but de *prévenir l'intoxication par l'acide phénique, employé en application externe*, et je suis très heureux que dans ces derniers temps Mr. HALLOPEAU est arrivé aux mêmes résultats (1893). J'ajouterai que l'emploi de la glycérine dans l'empoisonnement par l'acide phénique — comme antidote ou antagoniste — n'a pas donné jusqu'ici de résultats.

Emploi thérapeutique. En première ligne, l'acide phénique est employé à *l'extérieur* comme antiseptique dans tous les cas (sans

distinction aucune). Cependant, depuis quelques années, il est employé sur une bien moins grande échelle que dans les premières années du pansement de LISTER. Il a successivement cédé la place à l'acide salicylique, à l'iodoforme et finalement au sublimé, et, de nos jours, l'acide phénique ne jouit plus guère parmi les chirurgiens que d'un „succès d'estime". Quand vous voudrez vous en servir comme antiseptique, n'employez jamais des solutions trop concentrées. Tenez-vous aux *solutions à 1 ou* 2°/₀; songez à la toxicité du médicament que vous employez, et n'oubliez jamais les exemples frappants d'empoisonnement mortel observés chez l'enfant et l'adulte après l'application externe de quantités plus ou moins considérables d'acide phénique, dans le but de guérir des plaies superficielles, la gale, etc. Mais n'oubliez pas non plus que l'emploi prolongé de l'acide phénique, sous forme d'enveloppements humides, peut, même, en solution à 2 ou 3°/₀, déterminer la gangrène et la momification de la peau et même des troubles de nutrition dans les parties osseuses qu'elle recouvre (FRANKENBURGER).

Notre pharmacopée a inscrit parmi les médicaments qui constituent notre arsénal thérapeutique la *ouate phéniquée* (gossypium cum phenolo) et la *gaze phéniquée* (tela e phenolo), renfermant 1 p. d'acide phénique pour 50 parties de ouate ou de gaze. Outre les lavages, collutoires, gargarismes et badigeonnages *antiseptiques*, le phénol s'emploie encore en *injection sous-cutanée* dans un but analogue, par ex. dans *l'érysipèle migrateur*, au voisinage de la peau rosée et tuméfiée (AUFRECHT), pour empêcher l'extension de l'inflammation; ainsi encore en cas de *tuberculose pulmonaire*, dans la peau de la poitrine voisine des cavernes (TILLEAU). On a également pratiqué des *injections intraparenchymateuses* d'acide phénique dans le but de détruire les microbes et les bactéries qui, à des endroits déterminés, provoquent l'inflammation et la destruction des tissus. En parcourant la littérature médicale, vous trouverez plus d'un cas de *phtisie pulmonaire*, où l'acide phénique fut injecté dans le poumon avec un résultat plus ou moins favorable; de *pyopneumothorax* et de *bronchite putride* où l'injection eut lieu dans la cavité pleurale ou dans les poumons; de *diphtérie* où le phénol fut porté dans le tissu sous-muqueux; *d'angine tonsillaire*, ou l'injection se fit dans l'amygdale même; de *bubons* où l'injection se fit dans les glandes lymphatiques gonflées; de *furoncles*, d'*anthrax*, de *pustule maligne*, où le phénol fut porté au foyer même de l'infection. La solution injectée était de 1—2°/₀ et la dose injectée variait d'après les cas. A l'exemple de HÜTER et en vertu de l'affinité spéciale que possède l'acide phénique pour l'albumine, ce dernier a eté recommandé non seulement comme antiseptique, mais encore comme *antiphlogistique*. Dans ce but on injecte l'acide phénique

sous la peau, au voisinage des points enflammés, dans le *rhumatisme articulaire aigu*, dans la *synovite*, dans la *tumeur blanche*. On se propose ainsi de combattre l'inflammation et de diminuer la douleur. Il est évident qu'à l'endroit d'injection le phénol détermine la précipitation de l'albumine, qu'il irrite les tissus, les enflamme et parfois détermine leur nécrose. Ces phénomènes suffisent à expliquer l'action *calmante* des injections sous-cutanées dans les états inflammatoires mentionnés ainsi que dans les *névralgies* (RENAUD, MARTIN). D'autre part *l'inflammation et la nécrose locales*, provoquées par ces injections, nous expliquent les beaux succès obtenus par quelques médecins, grâce aux injections intraparenchymateuses, dans les *naevi*, les *hémorrhoïdes*, *l'hydrocèle*, *l'hygroma patellaire*, etc., etc.

On a également eu recours, p. e. dans le graphispasme (BENEDIKT), aux *injections sous-cutanées* dans le but de produire *l'action éloignée* de l'acide phénique, c'est-à-dire l'action *sur le système nerveux central*. Pour des raisons faciles à comprendre, je n'oserais recommander à aucun de vous l'acide phénique, administré de cette manière, dans le *tétanos*, ou pour prévenir l'empoisonnement par la cocaïne. Je ne puis cependant passer sous silence que des confrères italiens et américains ont vanté hautement les résultats favorables, que leur a donnés cette méthode thérapeutique.

L'acide phénique s'emploie encore comme *antiseptique* et *antiphlogistique* à l'état de *fine division et de vapeur;* on se sert à cet effet du pulvérisateur ou du „spray", dont l'application sur les surfaces enflammées a été chaudement recommandée en cas de *brûlure*, *d'érysipèle* (VERNEUIL), *d'orchite blennorrhagique*, *d'anthrax*, de *phlegmon*, de *plaie sanieuse*, *d'hémorrhoïdes* et de *lymphangite*. Dans ces derniers temps, THIÉRY et FOSSE ont préconisé la *pulvérisation phéniquée* comme étant un des meilleurs remèdes pour combattre ces états morbides. Vous savez, Messieurs, que pendant un certain temps la pulvérisation d'acide phénique dans la salle d'opération parut être une condition nécessaire pour opérer antiseptiquement, et le *spray à l'acide phénique* a manoeuvré plus longtemps qu'il n'était désirable, pour envelopper l'opérateur, l'opéré, les aides et les spectateurs, d'un nuage de propreté antiseptique. Heureusement que cette méthode, qui ne présentait aucun avantage, mais qui fut souvent préjudiciable surtout à l'opéré — car l'acide phénique, à cause de sa volatilité, passe facilement dans le sang par la voie cutanée ou pulmonaire — est complètement abandonnée de nos jours à cause de ses dangers et de son inutilité complète. En second lieu, l'acide phénique est employé sous forme de vapeur en *inhalation* dans la *tuberculose pulmonaire*, la *bronchite putride*, la *toux convulsive*. On imprègne de la ouate au moyen d'acide phénique et on la met dans le *respirateur* de CURSCHMANN, que l'on

tient devant le nez et la bouche. En troisième lieu, vous connaissez l'emploi que l'on fait de l'acide *phénique sous forme de vapeurs* dans le *coryza aigu*. Du moment que l'on s'aperçoit que l'on va gagner un rhume de cerveau intense, on aspire par le nez le mélange suivant:

℞ Phenoli gr. 2
Ammoniae liquid. gr. 3,0
Aqua dest. „ 5,0
Alcoholis „ 8,0
S. Us. ext.

Celui-ci possède une odeur très irritante. Le malade concentre cette odeur en se couvrant la tête au moyen d'un linge et en aspirant alors fortement. L'état d'irritation des muqueuses nasale et oculaire passe alors à l'état suraigu. Les larmes et les mucosités coulent bientôt en quantité abondante et l'on éprouve une sensation des plus désagréables, mais on est débarrassé de son coryza au bout d'un temps relativement court. Il n'est pas impossible que de cette manière les agents infectieux, qui exercent leur action nuisible sur la muqueuse nasale, soient tués ou entraînés.

Un quatrième mode d'administration externe de l'acide phénique est le *lavement* (Scarpari), par exemple en cas *d'ascarides*, de *fièvre typhoïde*, de *proctite chronique*, de *diphtérie*. Enfin, un cinquième est l'emploi de *l'acide phénique en substance*, comme *caustique* et *analgésique*, en dermatologie dans le *lupus*, en gynécologie dans le traitement des *végétations des organes génitaux* et en odontiatrie dans la *carie* et la *pulpite gangréneuse* (comme ciment odontalgique). En substance on plutôt en ajoutant à 9 parties de phénol cristallisé une partie d'alcool de 90° le phénol constitue encore un bon *vésicatoire*, dont l'application, surtout chez les enfants, a donné des bons résultats à Ollivier.

On peut dire de *l'usage interne* de l'acide phénique ce que nous avons dit de son usage externe: on l'a préconisé dans les buts les plus divers. Aux plus beaux jours de son règne, l'acide phénique a été employé comme *antiseptique*, comme *antipyrétique* (dans tous les cas d'empoisonnement par l'acide phénique on constate un abaissement de la température, et pendant tout un temps on crut à une relation étroite et nécessaire entre les antiseptiques et les antipyrétiques), comme altérant, comme amer, dans la *diphthérie*, la *dysentérie*, la *diarrhée*, la *malaria*, la *fièvre typhoïde*, la *scarlatine*, la *rougeole*, le *rhumatisme articulaire aigu*, la *tuberculose pulmonaire*, toutes les formes de *bronchite*, le *diabète*, les *affections cutanées*, etc., etc.

Comme on l'a déjà vu et comme on le verra encor

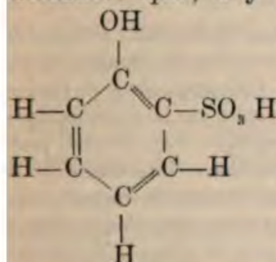
médicament, à l'engouement succède l'indifférence, et de nos jours l'acide phénique n'est plus employé à l'intérieur que dans des limites très restreintes. Administré dans ces conditions, il ne paraît guère avoir d'effet utile que dans la *dysenterie* et les *diarrhées* dépendant de processus infectieux, ainsi que dans certaines *affections cutanées*, principalement celles qui s'accompagnent de démangeaisons violentes (*prurigo*).

Un mot encore relativement aux *modes d'administration* de l'acide phénique. Pour l'usage externe on emploie ou bien le phénol lui-même ou bien le phénol liquéfié (*phenolum liquefactum*), préparation officinale d'après notre pharmacopée, restant liquide jusque vers la température de 4° C. et obtenue en mélangeant 100 p. d'acide phénique à 20 p. d'eau. L'acide phénique, sous une des deux formes que nous venons d'indiquer, est mélangé à une quantité d'eau distillée suffisante pour obtenir la concentration voulue. L'acide phénique de notre pharmacopée est soluble dans l'eau dans la proportion de 1 : 15. Si l'on veut se servir de solutions plus concentrées, on se trouvera fort bien de l'addition de *glycérine*, qui possède en outre l'avantage, comme nous l'avons vu plus haut, d'atténuer l'action irritante ainsi que la toxicité de l'acide phénique. Quand on se propose d'employer l'acide phénique comme caustique ou analgésique, le phénol en substance, le phénol liquéfié, le mélange de phénol et d'alcool sont les préparations les plus recommandables. Le *camphre phéniqué*, obtenu en faisant fondre ensemble de l'acide phénique et du camphre, a eté préconisé en France et mérite certainement aussi d'être employé. Pour *l'usage interne*, la *forme pilulaire* est de beaucoup la meilleure.

En ce qui concerne les *doses*, je vous dirai que pour l'usage *externe*, comme *antiseptique*, il faut une *solution* d'au moins 1—2°/₀. Une concentration plus forte n'est pas à conseiller à cause de l'action irritante et caustique de l'acide phénique. Soyez prudents, surtout chez les enfants, même dons l'emploi des solutions à 1°/°, et ne l'employez jamais en trop forte quantité dans les lavages ou lotions. Sachez en effet que l'emploi de 5 grammes d'acide phénique peut déterminer, même chez l'adulte, une intoxication sérieuse. Pour l'usage interne, *notre pharmacopée fixe à 100 mgr. la dose maximale à administrer en une fois*, c'est-à-dire qu'en général on administrera d'abord 25 mgr., et à *500 mgr. la dose maximale pour 24 heures*, c'est-à-dire qu' en règle générale on ne prescrira pas au malade plus de 125 au 150 mgr. Cependant le professeur CHANFLEURY IJSSELSTEIN a souvent dépassé ces doses dans le traitement des maladies cutanées et a administré à ses malades jusque $1^1/_2$ à 2 gr. par jour, après s'être assuré qu'une augmentation lente de la dose journalière ne produisait chez eux aucun effet fâcheux.

Le *phénate de soude*, préconisé en France par quelques médecins, peut être administré à des doses un peu plus grandes que l'acide phénique.

Le composé phénolsulfonique, l'acide ORTHO-PHÉNOL-SULFONIQUE, a été beaucoup employé, surtout par les chirurgiens anglais sous le nom *d'acide sulfocarbolique* (sulfocarbolic acid), à cause des propriétés antiseptiques très intenses dont il jouit. A l'intérieur il n'a été employé que dernièrement par PAROZZI sous la forme de phénolsulfonate de chaux dans les cas de diarrhée opiniâtre. Si je m'arrête à ce médicament, c'est d'abord pour vous faire observer que le terme d'acide phénolsulfonique ou d'acide sulfocarbolique est parfois abusivement employé pour désigner l'acide sulfurique combiné: l'acide phénylsulfurique. Ensuite je désire signaler à votre attention que, il y a quelques années, l'acide sulfocarbolique ou ortho-phénolsulfonique a été introduit dans le commerce sans le nom nouveau *d'aseptol* ou *acide sozolique*. Il va cependant de soi qu'en mélangeant du phénol du commerce avec de l'acide sulfurique concentré, l'on n'obtient pas une substance pure, mais un mélange, qui contient aussi de l'acide crésolsulfonique. L'on ferait mieux, peut-être de parler du *mélange sulfophénolé* (BIL) que d'acide sozolique, nom qui est seulement justifié par le fait que l'on emploie comme antiseptique un dérivé iodé de l'acide paraphénolsulfonique, nommé *sozoïodol*.



Pour être complet, je mentionnerai encore LES PHÉNOLS CHLORÉS et BROMÉS. Surtout les phénols monochlorés et spécialement le *parachlorophénol* on été chaleureusement recommandés comme des antiseptiques les plus énergiques dans le traitement de *l'érysipèle*, *de la tuberculose*, *de la bronchite putride*, *du lupus* (KARPOW, TSCHOURILOFF, ELSENBERG, SPENGLER, PASSERINI). Le phénol trichloré n'a pas réussi à s'introduire dans la pratique non obstant les recommandations de ROBERT, POPOFF et d'autres, ce qui n'empêche pas que l'on a récemment introduit dans la pratique sous le nom de *chloroline* un mélange de phénols mono- et trichlorés.

Nous reviendrons plus tard sur le phénol tribromé, en traitant du brome, et nous finissons cet aperçu des composés du phénol, en mentionnant en dernier lieu l'acide *phénolborique* ($C_6 H_5 B_6 (OH)_2$), recommandé par MOLINARI.

VINGT-TROISIÈME CONFERENCE.

Antiseptiques organiques. Résorcine, créosote, thymol, xylol, naphtaline, naphtol, hydronaphtol.

Valeur thérapeutique des benzols dihydroxyliques. *Résorcine.* Propriétés antiseptiques. Action physiologique. Indications thérapeutiques. Dangers inhérents à l'administration de fortes doses de résorcine. Coloration bleue de l'urine déterminée par l'usage de la résorcine. Modifications subies par la résorcine dans l'organisme. *Créosote.* Son histoire. Sa valeur antiseptique. Son affinité pour l'albumine. Action physiologique. Indications thérapeutiques. Importance de la créosote dans le traitement de la tuberculose. L'usage interne en rapport avec l'inhalation et l'injection hypodermique. Créosote comme stomachique. Modes d'administration et doses. Créosotal. Gaïacol et carbonate de gaïacol. Hypothèse de Seifert et Hölscher. Action antipyrétique par application externe. Indications thérapeutiques. *Créosol. Crésol. Solutol. Thymol.* Composition. Comparaison avec les camphres et les huiles éthérées. Action physiologique. Indications thérapeutiques. *Xylol.* Usage thérapeutique. Décomposition dans l'organisme. *Naphtaline.* Son histoire; sa faible valeur antiseptique. Passage à l'état de naphtol dans l'organisme. Caractères de l'urine après usage de naphtaline. Effets nuisibles de la naphtaline. Usage thérapeutique. *Naphtol; α- et β-Naphtol.* Asaprol. Hydronaphtol.

Messieurs. Les trois combinaisons dihydroxyliques du phénol: la pyrocatéchine, l'hydroquinone et la résorcine ont tour à tour eu l'honneur d'être usitées comme moyens thérapeutiques. Toutes trois ont la propriété d'être bactéricides et antifermentescibles; toutes trois ont des propriétés toxiques qui rappellent à plus d'un point de vue celles du phénol. Le rapport étroit entre le complexus symptomatique de la fièvre et l'infection a engagé quelques auteurs à admettre l'existence d'une relation thérapeutique entre les antiseptiques et les antithermiques, de sorte qu'ils ont cru un moment pouvoir utiliser ces composés tant comme antiseptiques que comme antithermiques. La forte toxicité de la pyrocatéchine et de l'hydroquinone — la plus toxique de ces deux substances est pour les animaux supérieurs la pyrocatéchine (ortho-dioxybenzol), pour les animaux inférieurs l'hydroquinone (Danilewski) — ont détourné

bien vite les auteurs de ce projet. Rappelons en passant que ces deux dérivés hydroxyliques, qui se forment dans l'organisme de l'animal et de l'homme après l'usage du phénol, et qui produisent par leur combinaison avec l'acide sulfurique des esters correspondant aux phénylsulfates, déterminent, comme nous l'avons vu, dans certaines conditions, l'apparition de l'urine phénolique.

Il faut regarder comme un fait du plus haut intérêt que c'est tout juste le seul phénol dihydroxylique, qui ne se forme pas dans l'organisme animal au dépens du phénol, qui s'est montré utilisable comme moyen thérapeutique. Ce dérivé hydroxylique est la résorcine. Néanmoins ce corps n'est pas inscrit dans la Pharmacopée Néerlandaise, IIIme Edition, sous cette dénomination laconique, si pratique pour les médecins. On a obéi au désir de ne donner que des noms scientifiquement exacts. C'est pourquoi l'on a préféré la dénomination chimique de MÉTADIOXYBENZOL à celle de résorcine et on n'a accordé à cette dernière qu'une valeur synonymique.

II. La RÉSORCINE est un antiseptique qui ne le cède pas au phénol et qui possède même relativement à ce dernier certains avantages. En solution à 1 % elle arrête la fermentation alcoolique (DUJARDIN-BEAUMETZ) ou la retarde au moins d'une façon très sensible (ANDEER); en solution à $1\frac{1}{2}$ % elle tue les organismes de la putréfaction et empêche leur développement. J. ANDEER, de Munich, et DUJARDIN-BEAUMETZ, de Paris, ont tous deux — le premier surtout — fait bien des efforts pour augmenter la vogue de ce remède.

De même que le phénol, la résorcine possède de l'affinité pour l'albumine; mais cette affinité est moins développée. Il en résulte qu'il faut des doses plus fortes et un temps d'action plus long pour coaguler l'albumine et que la résorcine est un caustique moins énergique que le phénol. Son action physiologique, tant chez les animaux à sang chaud qu'à sang froid, se rapproche à tous les points de vue (convulsions centrales, respiration et pouls secondairement accélérés, hyperthermie) de celle du phénol, à part que la résorcine paraît moins toxique et n'entraîne pas si rapidement des phénomènes paralytiques.

Usage thérapeutique. Les promoteurs de la résorcine, notamment ANDEER, la recommandent vivement, comme moyen *antipyrétique* dans la *fièvre typhoïde*, le *rhumatisme articulaire aigu*, la *malaria;* comme moyen antiseptique, tant à l'intérieur qu'à l'extérieur, dans la *diphtérie*, dans les *diverses affections de la bouche et de la gorge*, dans la *syphilis*, dans les *affections cutanées.* Mon expérience propre m'a appris qu'à part son utilité dans le traitement des affections de la peau, dont nous nous occuperons tantôt, ce remède est su-

perflu dans le traitement des maladies susdites. Mais, au contraire, il rend d'excellents services, administré à l'intérieur, dans un certain nombre d'affections de l'estomac et de l'intestin, dans lesquelles nous cherchons à établir l'antisepsie intestinale (Sonnenburger), et notamment dans *la gastrectasie* accompagnée de fermentations anormales, *l'hyperémèse de la grossesse*, le *mal de mer*, les *diarrhées chroniques*, le *choléra infantile*. On a encore recommandé la résorcine dans la *cystite chronique* et comme moyen antipyrétique et hypnotique. La dose maximale est de 3 gr. *par 24 heures*. En règle générale je donne à l'intérieur des *prises* de $^1/_4$ à $^1/_2$ gr. et je vais ainsi jusqu'à 2 ou 3 gr. dans la journée. Il ne faut pas employer de solutions à titre plus concentré que de $^1/_2$ à $2^0/_0$. Notre pharmacopée donne comme doses maximales: 1 gr. par prise et 5 gr. par jour.

Je vous conseille positivement de ne jamais *dépasser* cette dose. N'oubliez pas que vous avez affaire à un poison énergique, qui peut déterminer la mort (Epaminondas). Je me rappellerai toujours, comme un avertissement salutaire, un cas malheureux, observé dans mon service hospitalier il y a quelques années. Un garçon de 14 ans, souffrant de dilatation de l'estomac, avait à subir tous les jours le lavage de l'estomac au moyen d'une quantité donnée d'une faible solution de résorcine. L'affection s'améliora sensiblement sous l'influence de ces lavages. Mais voici qu'un beau soir l'assissant, dont la dextérité d'ailleurs ne souffrait de doute à aucun poin de vue, ne parvint pas à faire refluer par la sonde la solution de résorcine introduite, soit à dose d'environ 1 litre et à concentration de 1 à $1^1/_2{}^0/_0$. La sonde est extraite et réintroduite, mais tous les efforts, tentés pour extraire de l'estomac la solution de résorcine, restent sans effet. Entretemps l'angoisse du patient s'accroit, des convulsions surviennent, suivies de coma et de sopor; la mort survient avant qu'on ait pu se rendre bien compte de la véritable situation. A l'autopsie nous ne constatâmes aucune lésion amatomo-pathologique capable d'expliquer la mort; et force nous fut donc d'attribuer celle-ci à l'intoxication par la résorcine. Si jamais on vous appelle en pareil cas, instituez toujours un traitement symptomatique, analogue à celui usité contre l'empoisonnement par le phénol. Inutile de vous dire que de pareils cas, où probablement on n'aura pas employé une résorcine parfaitement pure (la meilleure est la résorcine médicinale resublimée purissime), laissent une impression pénible et profonde. Pour ce qui me regarde, je dois en convenir, que ce cas, où, indépendamment de la volonté du médecin, il persista dans l'estomac, pour être reprise bientôt par le sang et développer son effet toxique, une dose de 10 à 15 gr. de résorcine, qui n'avait été destinée qu'à effleurer la muqueuse

gastrique, a été pour moi une leçon, que je n'oublierai pas, à savoir que *l'usage de liquides antiseptiques pour laver l'estomac doit être condamné*. On a dans ces cas toujours besoin de grandes quantités de liquide, et quelque diluée que soit la solution, la quantité totale de l'antiseptique, quand pour l'un ou l'autre motif elle se trouve retenue dans l'estomac, pourra suffire pour provoquer l'empoisonnement. Or, on n'aura jamais à craindre ce malheur, si pour ce lavage on utilise une solution physiologique de Na Cl (0,6 – 0,7 %) stérilisée par ébullition, ou une faible solution de bicarbonate de soude (eau de Vichy, etc...) au moyen desquelles le résultat thérapeutique désiré peut être obtenu, sans le moindre danger pour le malade.

Comme moyen thérapeutique pour l'usage externe, la résorcine est employée en *odontiatrie*, contre la *gonorrhée* (solution à 3 %, MUNNICH), contre la *cystite* (le lavage de la vessie n'exige de loin pas un si grand volume de liquide que le lavage de l'estomac), contre la pourriture d'hôpital (HALLOPEAU), et contre la laryngite ulcérative (v. TYMOWSKI). UNNA la recommande avec insistance soit sous forme de solution, soit sous forme *d'onguent* (2 %, 10 %, 20 %) ou sous forme de gaze, enduite *d'emplâtre résorciné*, dans le traitement de toute une série d'affections cutanées. UNNA place avec raison la résorcine, comme s'oxydant très facilement, non seulement parmi les antiseptiques, mais aussi parmi les médicaments désoxygénants ou réducteurs, de sorte qu'on peut l'employer avec avantage dans le traitement de *l'érysipèle* et de *l'épithélioma*, du *pityriasis du cuir chevelu* 5—10 %), de la *séborrhée sèche du cuir chevelu*, de *l'eczéma séborrhéique*, du *psoriasis* (10—20 %), du *lichen ruber*, de *l'ichthyose*, du *sycosis*, de *l'acné*. Le savon surgraissé salicylo-résorciné du Dr. JOHNSON pourra rendre probablement les mêmes services que l'onguent résorciné d'UNNA.

Le Dr. KIMMYSER a eu la bonne chance de constater accidentellement (1883) une réaction de coloration spécifique de l'urine après usage de résorcine. Ce fut au cours d'un examen d'urine, fait dans mon laboratoire, pour y démontrer la présence de l'urobiline au moyen du $ZnCl_2$ et du NH_3. L'urine provenait d'un individu souffrant d'une gastrectasie, pour laquelle il avait pris de la résorcine. Quoique l'urobiline y fît défaut, l'urine, traitée par $ZnCl_2$ et NH_3, ayant été conservée jusqu'au lendemain, avait pris une coloration bleue. Le bleu rappelait par ses nuances le tournesol; traité par les acides il devenait nettement rouge. Et en effet la résorcine a de la parenté avec le tournesol, car les plantes mères du tournesol, les espèces lecanora et roccella renferment vraisemblablement de l'orcine. De l'autre côté la résorcine, chauffée en présence du peroxyde d'hydrogène, donne le *lacmoïde*. Nous pos-

sédons donc dans la réaction par $Zn\,Cl_2$ et NH_3 un moyen très commode pour déceler la présence de la résorcine dans l'urine. Au moyen de ce réactif et en déterminant d'autre part la teneur de l'urine en sulfates éthérés, nous pouvons aisément nous convaincre que la résorcine s'élimine par l'urine en partie comme telle, et pour une autre partie, tantôt plus faible, tantôt plus forte, sous forme de sulfate éthéré (il existe nécessairement dans la molécule deux radicaux sulfuriques correspondant aux deux radicaux OH). Même la résorcine paraît subir dans l'organisme encore une autre modification incomplètement connue; car l'urine, contenant de la résorcine, agitée fortement avec NH_3, prend une coloration verte, qui devient bientôt brune, une modification de coloration que ne présente pas la résorcine pure. *L'urine contenant de la résorcine peut même*, sans addition d'aucun réactif, *laisser déposer spontanément un précipité bleu.* J'ai pu notamment constater ce fait lors d'un examen institué l'an passé sur l'urine d'un individu atteint de pérityphlite. Exposée à l'air, cette urine prit une coloration bleue; en même temps, en partie sur les parois du tube, se déposa un précipité bleu. Je soupçonnai d'abord une indigurie, mais lorsque j'avais acquis la conviction que la matière colorante n'était soluble ni dans l'alcool amylique, ni dans le chloroforme, et qu'elle rougissait sous l'influence des acides, pour redevenir bleue en présence des alcalis, force m'était d'admettre, qu'il s'agissait d'une espèce de tournesol. Le malade avait pris de la résorcine pendant plusieurs jours. L'urine avait une réaction fortement alcaline et renfermait beaucoup d'urate d'ammonium et de phosphate ammoniaco-magnésien. Sous l'influence de la putréfaction, tout le sulfate de résorcine avait été décomposé et en présence de l'ammoniaque et des sels de magnesium il s'était produit du *bleu de résorcine.* Une autre coloration de la résorcine, en présence des tissus et des liquides de l'organisme vivant est digne de votre attention. C'est celle, décrite dernièrement par FRÖHLICH. Si vous appliquez une solution de résorcine (10 ou 20°/₀) dans l'oeil, les larmes deviendront rouges, mais la cornée ne sera pas colorée, tant qu'elle est intacte. La coloration rouge de la cornée elle-même indique qu'elle a perdu son épithélium protectif.

III. CRÉOSOTE. En 1851 OESTERLEN parla de la créosote, ou plus exactement de la créasote (de *κρεασ* et *σοζω* = moyen pour conserver la viande) comme „d'un de ces remèdes à la mode, dont la réputation ne formait plus qu'un souvenir et qui n'avait dû son triomphe qu'à la crédulité des médecins". Certes, il ne se doutait pas alors que cet antiseptique, qui à ses yeux avait perdu tout son prestige, serait remis, durant les dernières périodes décennales de ce siècle, sur un piédestal comme un des remèdes les plus précieux

de l'arsenal thérapeutique. Les hymnes, entamées par Vogel et surtout par Reichenbach, à qui revient l'honneur d'avoir découvert ce produit de la distillation sèche du goudron de hêtre et de lui avoir donné son nom, pour en proclamer à tous les vents les éminentes propriétés antiseptiques, parasiticides, astringentes, hémostatiques et caustiques, ces hymnes avaient cessé de résonner à l'époque de Oesterlen. Les effets favorables, qu'on mettait encore par ci par là sur le compte de la créosote dans le traitement de la tuberculose pulmonaire, ne furent pas, il est vrai, mis en doute, mais attribués à la „gütige Mithilfe der Natur" (à l'heureuse intervention de la bonne Mère Nature), au processus curateur spontané. Après avoir donc, durant plusieurs années de ce siècle, mis en branle bien des plumes et après avoir compté pas mal de chauds partisans, la créosote se trouva reléguée dans l'armoire à antiquités. Ce qui d'ailleurs avait surtout hâté sa ruine, c'est la mauvaise impression laissée par la constatation de quelques cas d'empoisonnement. Mais sa déchéance ne fut que temporaire. Bouchard et Guimbert, en 1877, mirent de nouveau la créosote en avant, comme un des meilleurs remèdes dans le traitement de la phtisie. Leurs observations thérapeutiques, quelque concluantes qu'elles fussent, trouvèrent seulement du crédit parmi les médecins français; les praticiens des autres pays se montrèrent obstinément indifférents jusqu'au moment où fut jeté un nouveau cri d'armes, à peu près conçu en ces termes: Koch a découvert le bacille de la tuberculose et a reconnu en lui l'agent infectieux de la phtisie pulmonaire; d'autre part la créosote, même en solution très faible, tue le bacille de la tuberculose et rend ses cultures stériles. Ce nouveau cri d'armes fut jeté il y a environ huit ans, et depuis ce temps la créosote, prenant son appui sur les recommandations de Sommerbrodt, Fräntzel et d'autres, a repris sa place sur le piédestal, auquel je faisais tantôt allusion.

La créosote — et nous entendons exclusivement par là le *liquide oléagineux, de couleur jaune pâle*, de réaction neutre, à odeur perçante de fumée, à saveur caustique, décrit dans notre pharmacopée et obtenu par la distillation sèche du *goudron de hêtre* — est un mélange, à parties variables, de *gaïacol*, de *créosol* et de *crésol*; de faibles quantités de *phénol*, et peut renfermer encore des quantités minimales de méta- et de paracrésol, de métaxylénol, d'éthylgaïacol, de phlorol, d'éther de pyrogallol et de dérivés sulfureux: du thiophénol p. ex. [1]). Ce mélange complexe précipite aisément

[1]) La créosote médicinale doit être exempte de cérulignone ou d'éther tétraméthylique de la tétraoxydiphénon-quinone — un corps très toxique, selon Dujardin-Beaumetz. Traitée par l'eau de baryte, elle ne doit donc pas acquérir une coloration bleue (coeruleus = bleu d'acier).

l'albumine, montre une action caustique très intense, mortifie à peu près directement les tissus et peut donc, à l'exemple du phénol, servir de moyen analgésique, en étant appliqué, à un certain degré de concentration, sur un nerf dénudé de la pulpe dentaire. En solution plus diluée elle devient astringente et puis excitante à une dilution encore plus forte. En fait de pouvoir bactéricide et antifermentescible, la créosote prend de loin le pas sur le phénol, car une solution à 1: 4000 n'est pas loin de stériliser complètement la culture du bacille de la tuberculose (GUTTMANN). Comme on devait s'y attendre, elle s'est montrée un poison violent pour l'animal et l'homme. A l'action locale s'ajoutent des effets éloignés, généraux, qui, comme pour le phénol, se caractérisent par une forte excitation, suivie de paralysie, du système nerveux central, et qui peuvent déterminer la mort (ZANADSKY).

Usage thérapeutique. Actuellement la créosote s'emploie rarement en *usage externe*, comme *antiseptique* et *parasiticide*, dans le traitement des plaies, des processus ulcéreux, de la *gale* et d'autres *maladies de la peau.*

Elle est encore quelquefois employée en odontiatrie, comme moyen *détersif* et *caustique*, là ou il s'agit de détruire la pulpe dentaire à travers l'ouverture d'une carie, ou en dermatothérapie dans le traitement des cors-au-pied. Son usage dans les maladies internes; la *fièvre typhoïde* et autres maladies infectieuses; *l'influenza; la coqueluche;* les *catarrhes intestinaux*, les *diarrhées infectieuses*, les *vomissements incoërcibles* et dans certaines *maladies de la nutrition:* par ex. le *diabète sucré*, la *scrofulose* s'est aussi beaucoup limité, car on préfère en général, dans ces conditions, un produit plus pur comme le phénol. Par contre non seulement la créosote s'emploie, comme antérieurement, contre la *bronchite chronique*, la *bronchite putride*, la *gangrène du poumon*, mais dans ces dernières années elle représente le *remède par excellence* dans le traitement médicamenteux *de la tuberculose des poumons*, de celle du *larynx* et de la *trachée pulmonaire.* On ne pourrait presque plus trouver actuellement de médecin, qui n'emploie ce remède contre la phtisie. On n'a même pas, jusqu'à un certain degré, couvert sa responsabilité, si dans un cas donné de tuberculose pulmonaire d'un pronostic grave, on a omis de prescrire la créosote.

Et en vérité la créosote rend parfois des services signalés. On voit bien souvent sous son influence l'appétit augmenter, l'état général s'améliorer, la toux et les crachats diminuer, et quelquefois même la fièvre cesser. C'est donc à raison que, malgré l'opinion contraire de CANTANI et de WOOD, qui n'ont pas de conviction arrêtée au sujet de ces effets remarquables, DUJARDIN-BEAUMETZ appelle le traitement antituberculeux par la créosote „*assurément un*

des meilleurs", et que WEYL le signale comme le meilleur moyen thérapeutique symptomatique, que nous possédions jusqu'ici. La plupart des médecins européens adoptent aujourd'hui cette manière de voir; aussi personne n'en pourra vouloir à SOMMERBRODT, qui se croit lésé dans ses droits quand on lui dénie l'honneur d'avoir été le premier qui a introduit la créosote, comme antiphtisique, en Allemagne.

A quoi faut-il attribuer cette activité indiscutable? A notre avis, pour une part minime, à son effet tuberculicide. SOMMERBRODT prétend que seules les fortes doses, capables de tuer les bacilles, et de transformer pour ainsi dire les humeurs de l'organisme en une solution de créosote 1 : 4000, peuvent amener les effets thérapeutiques désirés. Mais il est un fait indéniable, c'est que des doses, trois, quatre fois plus faibles, entraînent souvent le même résultat. Si la saturation des liquides organiques par la créosote était la condition indispensable de son influence utile sur l'état général, ne faudrait-il pas regarder comme une inconséquence bizarre le fait expérimental suivant, établi par CORNET: que des lapins et des cobayes, saturés de créosote durant des jours et des semaines avant l'inoculation du bacille de la tuberculose, et continuant, après infection établie, à prendre constamment de la créosote, succombent aussi vite, voire même plus vite, que les animaux de contrôle? Si la créosote agit comme bactéricide, pourquoi l'injection intraparenchymateuse directe d'une solution créosotée dans le poumon affecté (ROSENBACH, ANDREESSEN) et l'inhalation de créosote donnent-elles des résultats aussi peu satisfaisants; pourquoi le mélange intime des crachats de phthisiques avec de la créosote ne leur enlève-t-il pas leur pouvoir infectant (FYFFE)?

Le fait que seulement par *l'usage interne* de la créosote on observe des *effets avantageux*, l'expérience clinique que c'est justement dans les cas où l'appétit se relève que ces effets s'obtiennent, nous forcent à chercher la cause de l'action thérapeutique de la créosote dans l'amélioration des fonctions digestives. „Tant que le phtisique mange, nous pouvons le traiter", ce mot spirituel de C. PAUL au Congrès de Paris est plein de bon sens. Pour ma part je n'hésite pas à affirmer que dans les cas de tuberculose pulmonaire où, après l'usage de la créosote, l'inappétence persiste ou survient, je n'ai presque jamais vu d'amélioration se produire. Il est d'ailleurs facile de comprendre que l'augmentation de l'appétit chez les phtisiques constitue le premier pas dans la bonne voie, qu'une meilleure digestion d'aliments plus abondants augmente la résistance de l'individu vis-à-vis de l'influence des bacilles tuberculeux et que les phénomènes tant locaux que généraux de l'affection: la toux, l'expectoration, la fièvre, peuvent s'amender notablement

et même disparaître, du moment que la résistance augmentée produit un arrêt temporaire du processus tuberculeux.

Formulons donc encore une fois notre idée: la créosote, à notre avis, a une action si énergique contre la tuberculose pulmonaire surtout pour le motif qu'étant un des antiseptiques intestinaux les plus puissants, elle possède en même temps la propriété d'exciter, dans cette maladie, les fonctions digestives de l'estomac et de l'intestin, ensuite parce qu'elle est un excellent moyen anticatarrhal, et non parce qu'elle tue les bacilles tuberculeux, logés dans le poumon ou dans le milieu intérieur. Les expériences de Klemperer, qui démontrèrent l'augmentation de sécrétion du suc gastrique et l'exagération du mouvement péristaltique de l'estomac sous l'influence de la créosote, sont parfaitement en harmonie avec notre hypothèse. Quant à déterminer quelles particularités propres à la créosote, quelle espèce d'affinité vis-à-vis des tissus vivants expliquent cette action spéciale chez les phtisiques, je ne le puis. Contentons-nous de cette formule: que grâce à son odeur et à son affinité à l'égard de l'albumine la créosote exerce sur son passage une excitation énergique, que grâce à son pouvoir antiseptique elle est capable de tuer les microbes du tube digestif et d'y arrêter les fermentations anormales. Cette dernière action est des plus importantes. Surtout au début de la phthisie, les crachats ne parviennent que trop souvent dans le canal alimentaire, par inattention ou confusion du malade, et les suites de cette infection ne tardent pas à se montrer. Si cette formule ne vous satisfaisait pas et si vous désiriez entendre expliquer pourquoi tout juste dans la phtisie la créosote est mieux supportée que les autres stomachiques et antiseptiques, pourquoi l'on peut en continuer beaucoup plus longtemps l'usage, je me verrais forcé de vous opposer une fin de non recevoir. Nous nous trouvons ici en face d'un fait d'observation, dont la nature intime nous échappe encore. Il est d'ailleurs certain, à notre avis, que l'on ne pourra déduire a priori l'action physiologique de la créosote de l'action propre de chacun de ses éléments constitutifs. On ne pourra l'établir que par l'étude du mélange lui-même, car c'est tout juste l'association en faibles proportions de différentes substances, ayant toutes une action de même espèce, qui fera obtenir des effets thérapeutiques et physiologiques ne représentant nullement la somme de chacune des actions en particulier, mais devant être considérées comme l'expression d'une action tout à fait nouvelle (Thérap. générale, p. 208).

Je regarde aussi la créosote comme un agent thérapeutique excellent pour combattre *l'hémoptysie*, si fréquente dans la tuberculose pulmonaire. Indubitablement elle représente dans l'hémoptysie un

styptique comme la térébenthine et elle doit très probablement cet effet à son action sur l'albumine et à la forte irritation de la muqueuse gastrique, d'où pourraient résulter par voie réflexe l'irritation du centre vaso-moteur et la constriction des vaisseaux.

Disons enfin quelques mots du *mode d'administration* de la créosote. Elle peut être prescrite comme telle sous forme de *gouttes*, de mixture ou de *pilules*. Ce n'est que rarement qu'on la donne encore en mixture, suspendue dans un mucilage de gomme arabique ou dans une décoction de salep. On préfère généralement l'administrer en gouttes, soit seule, soit mélangée à la teinture de canelle ou de gentiane, et on doit la diluer dans une quantité de liquide telle que l'action caustique sur la langue soit réduite à un minimum. *L'essence de créosote* de nos „formulae" (creosoti 3; tinct. cinnamomi 30) est une préparation en tous points recommandable. On peut aussi l'administrer en *capsules* ou perles et en *bulles;* les *perles* de CLERTAN (renfermant chacune 50 mgr. de créosote), les capsules de SOMMERBRODT (renferm. 25 ou 50 mgr. + huile et baume de tolu), les bulles de CORNU (50 ou 100 mgr.) sont des formes pratiques d'administration. Les pilules de créosote doivent aussi, comme c'est indiqué dans les „formulae", être préparées avec du baume de tolu, additionné de magnésie (creosoti 2,50; bals. tolut. 10; carbon. magnes. 9,3 m. f. pil. n°. 50); on peut aussi faire des dragées de 25 ou 50 mgr. au moyen de l'arome de vanille ou bien prescrire les pilules de JASPER. Toutefois je ne regarde pas la forme pilulaire comme très heureuse et il ne faut pas oublier le fait signalé par ISRAËL, que les pilules de JASPER se retrouvent maintes fois intactes au milieu des matières fécales. On a en outre recommandé diverses combinaisons destinées à faciliter l'ingestion de la créosote ou pour en augmenter l'effet thérapeutique. Nous signalerons en passant le procédé, recommandé par ROSENTHAL, de donner le médicament en question dans un faible toddy (cognac et eau aromatique). Nommons encore la *glycérine créosotée* (creosoti 10; magnes. bicarbon. 20; glycerini, aq. destill. āā 40), *l'huile de foie créosotée* (creosoti 1; ol. jec. asell. 100—200; aeth. sulphur. 5—10) et surtout le *vin créosoté*, dont la formule classique, qui fournit à BOUCHARD et GUIMBERT leurs brillants résultats, est conçue comme suit:

℞ Creosoti gr. 13,50
Tinct. gentianae, 30.
Spirit. vini, 250.
Vini malagensis q. s. ad 1000.
s. 2 à 3 cuillers par jour dans de l'eau.

Est-ce que les bons effets de l'administration interne de la créosote, dans la tuberculose pulmonaire, peuvent être obtenus aussi

en l'administrant en *injection hypodermique*, en *injection intraparenchymateuse* ou sous forme de *lavement?* On ne saurait le nier. Même l'application *épidermique* d'une solution alcoolique à 20°/₀, que l'on fait frotter sur une des extrémités, a été recommandée dans les cas où la créosote est mal supportée (SALLET) et peut indubitablement donner des résultats thérapeutiques. De même l'administration par voie rectale a été chaleureusement préconisée comme la meilleure (AUDÉOUD, J. SIMON). Quant à moi, j'estime ces modes d'administration, dans lesquels les nerfs sensibles de la langue ne peuvent exercer leur contrôle pour nous prémunir contre les effets trop irritants, en général plus dangereux que le mode d'administration interne et probablement moins fidèles. Tout ceci s'applique aussi aux suppositoires, dosant chacun 500 mgr., recommandés récemment par KÜGLER.

Notre pharmacopée indique comme dose maxima pour l'usage interne *100 milligr. par prise.* On commencera en règle générale par 25 mgr. par prise et 100 à 150 mgr. par jour. Notre pharmacopée permet une *dose journalière maximale* de *500 mgr.;* mais on n'a d'ordinaire pas besoin d'aller jusque là. Je suis et reste un partisan des faibles doses. J'ai en effet acquis la conviction que, si l'on n'obtient pas d'amélioration sous l'influence de doses faibles, l'élévation de ces dernières ne sert à rien et peut même agir en mal, surexciter l'estomac et donner lieu à de l'anorexie, à des catarrhes gastriques. Mon expérience est donc contradictoire de celle de SOMMERBRODT, qui cherche l'effet dans l'administration de doses relativement fortes, qui prescrit au minimum 1 gr. par jour et recommande d'aller jusqu'à une dose de 5 gr. Mais nous avons, dans l'espèce, le droit de nous demander si la forme pilulaire, affectionnée par SOMMERBRODT, n'entraîne pas une absorption incomplète de la créosote.

L'inhalation de la créosote, autrefois utilisée dans le traitement de la tuberculose (CRICHTON, avait recommandé déjà en 1817 les vapeurs de goudron dans la cure de cette maladie) ne mérite guère pleine confiance que dans le traitement de la *bronchite putride* et de la *gangrène pulmonaire*, surtout quand on recourt au masque de CURSCHMANN.

Dans ces derniers temps on aime à combiner la créosote avec d'autres médicaments. DE LA JARRIGE dit avoir appliqué avec beaucoup de succès dans le traitement de la *phthisie laryngée* une injection intratracheale de créosote mentholée (huile stérilisée 100, créosote 10, menthol 5), tandisque J. SIMON s'est trouvé bien de l'application d'injections rectales d'huile créosotée, iodoformée et salolée. D'autre part, en cherchant à atténuer l'action trop irritante de la créosote, on a vanté la combinaison intime de l'huile

avec la créosote: *l'oléo-créosote*, dont l'action est beaucoup moins toxique que celle de l'huile créosotée (PRÉVOST); on a encore recommandé la combinaison chimique de l'acide carbonique avec la créosote ou *créosotal*. Jusqu'ici nous ne savons rien de bien précis sur ces combinaisons nouvelles.

IV. GAÏACOL. L'effet thérapeutique obtenu par la créosote peut-il aussi s'obtenir à l'aide d'un ou de plusieurs de ses éléments constitutifs? Parmi ces derniers le gaïacol ou éther monométhylique de la pyrocatéchine occupe le premier rang. Aussi dès que la créosote fut remise en honneur, SAHLI recommanda le gaïacol comme un excellent succédané de la substance mère.

Les caractères et l'action physiologique du gaïacol n'ont pas jusqu'ici été suffisamment étudiés. Le travail expérimental de PIO MARFORI à ce sujet n'est pas concluant, parce qu'il se servit du produit que l'on obtient par distillation sèche de la résine de gaïac et qui se trouve également dans le goudron de hêtre. Eh bien! ce produit liquide contient jusqu'à 50°/₀ et plus d'impuretés (créosote, crésols, etc.), et c'est seulement par des opérations chimiques bien compliquées ou par la voie synthétique qu'on peut obtenir le produit pur: le gaïacol cristallisé (BÉHAL et CHOAY). Le gaïacol pur a une saveur d'abord sucrée, mais brûlante. Il est soluble dans 60 p. d'eau. Le gaïacol employé par MARFORI parut pouvoir précipiter l'albumine, arrêter la putréfaction du sang en solution de 1—5: 1000, et en solution à 1°/₀ empêcher le développement des bacilles sporulés du charbon. Son action sur les grenouilles et sur les mammifères se montra semblable à celle du phénol: les phénomènes principaux consistèrent en convulsions et symptômes paralytiques. La tension sanguine et la fréquence respiratoire ne furent guère influencées qu'indirectement de par les convulsions; une action sur le sang sembla pouvoir être exclue. Les doses toxique et mortelle semblèrent être moins élevées que pour le phénol et la pyrocatéchine. Mais tout ce travail est à refaire avec le produit pur cristallisé, qui fond à 28° C. degrés, et bout à 205° C.

Du reste, quoique la préférence de SAHLI et FRÄNTZEL pour le gaïacol fût surtout justifiée par le fait que ce dernier représente un corps plus pur que la créosote, l'on n'ignorait pas que cette pureté du gaïacol laisse beaucoup à désirer et que ce n'est pas une difficulté minime que de l'épurer de tous les composés accessoires. C'est pour ce motif que SEIFERT et HÖLSCHER ont introduit dans la pratique, pour l'y substituer à la créosote, le carbonate de gaïacol ou mieux l'acide *gaïacolcarbonique* (l'éther carbonique du gaïacol), une substance cristalline à point de fusion fixe. L'on a

décrit les résultats obtenus avec ce produit, comme c'est d'ailleurs le cas pour tous les remèdes nouveaux, comme très encourageants, et même SEIFFERT et HÖLSCHER ont déduit de ces effets favorables — vous trouverez probablement que c'est un peu prématuré — une conception théorique de l'action de la créosote et du gaïacol, théorie que je ne puis passer sous silence. Ces auteurs ne sauraient admettre que la créosote et le gaïacol agissent spécialement comme stomachiques par l'irritation qu'ils exercent sur la muqueuse gastrique et comme antiseptiques intestinaux. Pour rejeter cette hypothèse, ils s'appuyent sur le seul fait que SCHETELIG a pu, chez deux tuberculeux, en injectant la créosote et le gaïacol par la voie hypodermique, relever l'appétit aussi bien que ne le fit chez d'autres l'administration interne. Comme si le gaïacol circulant dans le sang, ne pourrait pas être éliminé par la muqueuse intestinale! Ils ne se croient non plus pas en droit d'admettre une action spécifique sur les bacilles tuberculeux. Ils regardent au contraire comme un fait capital que le gaïacol se combine dans l'organisme au radical sulfurique pour s'éliminer sous la forme sulfoconjuguée. Ce radical sulfurique provient de la molécule albumineuse. Or, dans le sang des phtisiques, disent-ils, circulent des toxalbumines, qui sont la cause de la fièvre, des sueurs nocturnes, et ce sont ces éléments instables, toujours prêts à se combiner et à donner lieu à des processus chimiques, qui, grâce à leur richesse en soufre, sont attaqués les premiers, bien avant les albumines normales, par le gaïacol. Ils passent ainsi à l'état de combinaisons inoffensives, qui subissent bientôt des transformations et s'oxydent. Les produits morbides éliminés, la santé renaît. Vous comprendrez aisément, Mrs., que cette conception est trop peu fondée. Aucune des prémisses, dont partent les auteurs, n'est démontrée rigoureusement. Du reste, si l'hypothèse de SEIFERT et HÖLSCHER disait vrai, toutes les substances, qui forment des acides sulfoconjugués, auraient la même valeur thérapeutique dans le traitement de la tuberculose que la créosote et le gaïacol.

Quant au point de savoir s'il faut préférer dans ce traitement le gaïacol à la créosote ou si le premier peut remplacer totalement le dernier, je crois que le médecin consciencieux fera le mieux de commencer d'une manière générale avec la créosote. Quand la créosote est mal tolérée, vous êtes autorisés à essayer le gaïacol. Vous administrerez ce dernier sous forme de perles CLERTAN ou bien en dissolution dans l'eau, dans de l'alcool dilué ou de l'huile de foie de morue, à dose de 50 mgr. 3 à 4 fois par jour. L'acide gaïacolcarbonique s'administre à dose de 200 à 500 mgr. 2 à 4 fois par jour et l'on peut même aller jusqu'à 6 gr. par jour.

Une autre application thérapeutique du gaïacol a fait dernièrement beaucoup de bruit. Je ne parle pas de l'application interne dans le diabète sucré (CLEMENS), mais du fait, découvert par SCIOLLA, que le badigeonnage d'une partie, non trop restreinte, de la peau avec du gaïacol (2 c.c. jusqu'à 10 c.c.) produit un abaissement tellement intense, et rapide de la température, que cette médication constitue une des méthodes antipyrétiques les plus actives. Le fait lui-même est incontestable (FORLANNI, AMIOTTI, STOLTZENBURG, THAYER, LINOSSIER et LANNOIS, GUINARD, etc.). Au point de vue théorique il est des plus intéressants, vu que l'abaissement de la température à la suite de cette application épidermique ne reconnaît pas seulement pour cause une excitation des nerfs sensibles périphériques, qui, par action réflexe retentit sur les centres thermogènes (d'accord avec les belles expériences de HEIDENHAIN en 1872), mais en même temps l'introduction dans le torrent circulatoire d'une quantité relativement grande d'une substance toxique, qui exerce une action déprimante directe sur les centres thermogènes. Le gaïacol, substance très volatile, est absorbé très rapidement après le badigeonnage, et se retrouve après quelque temps à la surface du canal alimentaire et dans l'urine. Voilà pour l'action résorptive. Quant à l'excitation des nerfs périphériques sensibles, elle n'est pas moins réelle. Le gaïacol se montre en effet un analgésique puissant en application épidermique, et BRILL, APOSTI, FERRAND l'ont employé avec succès dans le traitement de la pleurodynie, des névralgies et des rhumatalgies. Comme méthode thérapeutique le badigeonnage au gaïacol ne vaut pas grande chose dans le traitement des fièvres et des pyrexies. L'abaissement de la température est accompagné de symptômes alarmants; les malades s'en trouvent très mal (sueurs exténuantes, faiblesse) et l'abaissement lui-même est suivi après quelques heures de frissons intenses et du retour de la fièvre. Il est très probable que les mêmes effets puissent être obtenus en appliquant la créosote de la même manière. Mais la créosote est encore beaucoup plus toxique et caustique que le gaïacol, qui lui aussi peut déterminer la mort à une dose de 5 c.c. (v. WYSS). Pour le moment je vous conseille décidement de vous abstenir de toute application autre que l'application interne de petites doses, et d'attendre jusqu'au moment où les actions physiologique et thérapeutique du gaïacol pur cristallisé auront été étudiées à fond. Dans cette étude le fait avancé par DEVOTO, que le gaïacol amène un appauvrissement du sang en alcalins, méritera une attention particulière.

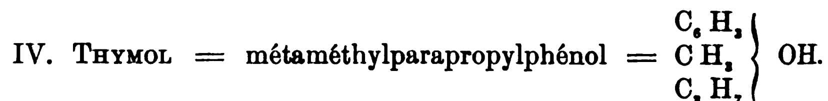
Pour être complet, mentionnons encore, que PICCININI a vu se produire de la peptonurie après l'usage du gaïacol (fait, qui ne mérite pas grande confiance, vu la difficulté de rechercher les pep-

tones dans l'urine), que le gaïacol est encore appliqué en injections hypodermiques et rectales, et que dans le traitement de la tuberculose on l'a souvent combiné à l'iode (Massalonga et Silvestre), l'iodoforme (Mosetig-Moorhof), etc.

Parmi les autres éléments constitutifs de la créosote, le **créosol**, l'éther méthylique de l'homopyrocatéchine, à odeur pénétrante et à propriétés fortement irritantes, peut être passé sous silence. Le **crésol** ou *acide crésylique* au contraire a d'excellentes propriétés antiseptiques, qui surpassent de loin celles du phénol. Il existe naturellement trois variétés de crésol: l'ortho-, le méta- et le paracrésol. A l'état pur ces corps sont très bien solubles dans l'eau (Gruber), et depuis quelque temps la chimie industrielle à réussi à produire un mélange des trois crésols purs, qu'elle délivre sous le nom de *tricrésol*, dont une solution 1°/₀ semble répondre à tous les besoins de la chirurgie antiseptique. Ses propriétés de causticité en font peut-être, comme du phénol, un excellent remède analgésique en application topique (M. Neill); mais, étant relativement peu toxique, il semble surtout indiqué dans la pratique de l'antisepsie intestinale, et Hiller a administré; sous le nom *d'entéro-crésol*, du *tricrésol* dissous dans l'huile d'olive au moyen du savon de potasse, dans la fièvre typhoïde (100 mgr. de tricrésol 5 ou 6 fois par jour), d'après son dire, avec grand succès. D'un autre côté le mélange de 10 p. *d'éthylène-diamine* avec 10 p. de *tricrésol* dans un demi-litre d'eau a été vivement recommandé par Schaffer comme un antiseptique excellent.

Beaucoup de préparations, dans lesquelles entrent les crésols, ont été introduites dans la pratique antiseptique sous des noms qui ne rappellent pas du tout leur origine. Nous aurons à y revenir, en traitant de la créoline, du lysol, etc. Ici il suffit de nommer le *solutol:* la solution des crésols dans le crésolate de soude, le *solvéol:* la solution des crésols dans le crésotinate de soude, et *la crésine:* la solution des crésols dans le cresoxylacétate de soude, solutions préparées, entre autres, par Hammer, Hueppe.

Ce sont surtout le *solvéol* et la *crésine*, qui semblent mériter toute notre attention. Leurs solutions dans l'eau, à réaction neutre, qui ne sont pas même précipitées par les sels de chaux, constituent des antiseptiques puissants, même si leur concentration n'est pas plus forte que de 0.25 p. 100. Elles sont préconisées comme des moyens excellents, donnant une certitude absolue, pour la stérilisation des crachats, des linges, des excréments et ont en même temps un pouvoir désodorisant.



IV. Thymol = métaméthylparapropylphénol = $\left.\begin{matrix} C_6H_3 \\ CH_3 \\ C_3H_7 \end{matrix}\right\} OH.$

Ce corps, qui est un éther phénique, forme de beaux cristaux et

rappelle par son aspect de même que par son odeur aromatique les camphres, à la famille desquels d'ailleurs il appartient. Il forme l'élément principal de l'essence de thym (provenant du thymus vulgaris, thymus serpillum) et de la monila japonica. Le thymol montre à un degré très développé l'activité antiseptique des huiles essentielles, qu'on connaissait déjà dans les temps les plus anciens (on n'a qu'à songer à l'embaumement des cadavres au moyen des huiles éthérées). Son action antiseptique énergique ne fait de doute pour personne et en solution à $1^0/_{00}$ il se montre plus propre que le phénol en solution à $1—2^0/_0$ pour empêcher la putréfaction, arrêter les fermentations et tuer les bactéries. Et cependant le thymol ne jouit presque plus d'aucune réputation en médecine. PAQUET, en France, et RANKE (Groningue), dans notre pays, ont institué une vaste série d'expériences pour étudier l'action thérapeutique et antiseptique de ce corps et l'ont déclaré un excellent antiseptique chirurgical. Cependant je n'oserais vous certifier qu'il soit employé encore quelque part dans ce but.

Le thymol est difficilement soluble dans l'eau, plus facilement dans l'alcool dilué et concentré. Grâce à son odeur agréable, il a une valeur désodorisante. Il se volatilise totalement par l'élévation de la température tout comme le camphre, quoique le point d'ébullition du thymol s'élève à 230° C. et celui du camphre à 204° C. Mais le thymol est surtout notablement moins toxique que le phénol, la résorcine et la créosote.

L'empoisonnement par le thymol ne survient qu'à la suite de l'administration de très fortes doses. Dans ses expériences sur le lapin, HUSEMANN vit se produire, après de fortes doses, administrées longtemps par la voie gastrique ou sous-cutanée, une accélération du coeur, de l'apathie, du coma, une paralysie légère, mais jamais une apparence de convulsions, jamais de modification sanguine, comme à la suite de l'administration du phénol. Il arriva, à l'instar d'autres auteurs, à la conclusion que l'action toxique et mortelle est due à des modifications fonctionnelles du système nerveux central, comme c'est le cas pour toutes les huiles essentielles, etc... A l'autopsie on constata la dégénérescence graisseuse du foie (fait très remarquable, qui se retrouve dans l'intoxication chronique avec d'autres éthers phéniques, le safrol, etc.: HAFTER), de la néphrite, de l'hyperémie pulmonaire et, dans $50^0/_0$ des cas, même de l'hépatisation pulmonaire.

Quelques auteurs prétendent avoir vu survenir des convulsions à la suite de l'injection intraveineuse; mais ces observations ne méritent pas grande confiance, parce que le thymol se prête très mal à l'injection intra-sanguine. Le thymol étant une substance irritante, volatile, on peut se demander si les altérations organiques

constatées, notamment dans les poumons et les reins, ont quelque chose de spécifique, de particulier au thymol.

Le thymol s'élimine par l'urine en partie comme acide thymolglycuronique, en partie comme sulfate de thymolhydroquinone. L'urine contient en outre, après l'usage du thymol, une matière colorante, qui n'est pas de l'indigo, quoiqu'elle donne avec l'acide chlorhydrique et l'alcool une solution d'un bleu intense; elle présente une odeur agréable spéciale, rappelant plutôt la menthe poivrée que le thym. Il y a donc tout lieu de soupçonner que le thymol subit dans l'organisme vivant des décompositions qui nous sont encore inconnues.

Usage thérapeutique. Durant le temps, relativement court, où le thymol fut à la mode dans la chirurgie antiseptique, on l'utilisa pour les pansements sous forme de gaze, d'ouate et aussi en solution à 1 pour 100 à 200 dans l'alcool faible ou sous une forme encore plus diluée (notamment 1 gr. de thymol avec 10 gr. d'alcool, 20 gr. de glycérine et eau pour faire un litre). Le thymol convient dans *l'odontiatrie* (traitement de la *pulpite*) et pour les *inhalations*, avec ou sans pulvérisation, dans la *bronchite putride*, la *gangrène des poumons*. On l'a utilisé comme antiseptique dans quelques maladies infectieuses fébriles: le rhumatisme articulaire aigu, la fièvre typhoïde, la diphtérie, la parotidite; on l'a recommandé comme un des meilleurs antiseptiques intestinaux dans le traitement du choléra. C'est un bon anthelmintique en général, et l'anthelmintique spécifique contre l'anchylostome duodénal (BOZZOLO). Les doses sont de 200 mgr. à la fois et de 1 à 2 gr. par jour. La pharmacopée néerlandaise, édition III, qui à juste titre a inscrit le thymol comme médicament facultatif, n'en signale pas la dose maximale; car il est très peu toxique. Vanté récemment encore par LAWRIE dans le traitement de la *chylurie*, pour détruire la *filaria sanguinis hominis*, il ne mérite pas l'oubli, dans lequel il menace de tomber.

V. Deux mots du XYLOL, le diméthylbenzol, un liquide jaune pâle, transparent, d'une odeur aromatique, rappelant le goudron de houille. ZÜLZER, de Berlin, recommanda ce remède comme un excellent antiseptique et désodorisant, tant en usage interne qu'externe, dans quelques maladies infectieuses, et entre autres dans l'épidémie de variole, qui, il y a environ 25 ans, ravagea l'Europe. On le donne intérieurement à dose de 10 à 20 gouttes, toutes les deux heures, en mélange avec du sherry ou un autre vin.

Le xylol se change dans l'organisme en toluol ($C_6H_5CH_3$) qui, en se combinant au glycocolle ($CH_2\left\langle\begin{matrix}NH_2\\COOH\end{matrix}\right.\right)$), devient acide tolu-

rique [1]) et s'élimine sous cette dernière forme par l'urine.

VI. L'usage de la NAPHTALINE ou double benzol, $C_{10} H_8$, de même que celui de la créosote, date déjà de quelques années. DUPASQUIER et EMEY retirèrent cet hydrocarbure cristallin de la houille par distillation sèche et l'introduisirent dans la pratique médicale. Toutefois ils trouvèrent peu d'imitateurs. Il fallut la connaissance et la peur salutaire des bactéries pour engager FÜRBRINGER et ROSSBACH à retirer la naphtaline de l'oubli général, où elle était tombée.

La naphtaline, et je vous montre ici de la naphtaline parfaitement pure (naphtalinum purissimum) — car, pour enlever à la naphtaline tous les phénols, crésols, etc... qui y adhèrent, il faut la soumettre à une rectification répétée — se présente sous forme de lamelles cristallines, incolores, brillantes et transparentes, presque totalement insolubles dans l'eau, facilement solubles dans l'alcool et l'éther. Elle se distingue surtout par sa volatilité et son odeur de goudron. Ses vapeurs tuent non seulement les petits animalcules (mouches, mites etc...) — et plus d'une ménagère fait dans ce but usage de la naphtaline — mais aussi les diverses espèces de mucédinées. Les bactéries de la putréfaction ne se laissent que peu influencer par elle et cependant il est un fait, c'est que la naphtaline, mélangée à des liquides d'origine animale ou ajoutée à des tissus morts subissant facilement la putréfaction, empêche ou du moins ralentit très sensiblement la putréfaction de ces substances. Les schizomycètes pathogènes opposent une résistance relativement grande aux vapeurs de naphtaline. Plusieurs auteurs la recommandent cependant chaudement tant à l'usage externe, comme objet de pansement antiseptique et dans le traitement des maladies cutanées d'origine infectieuse et parasitaire, qu'en usage interne dans les processus infectieux du tractus intestinal. ROSSBACH, CANTANI et BOUCHARD, entre autres, recommandent dans ce dernier but la naphtaline, comme un des médicaments antiseptiques les plus appropriés, dans le traitement de la fièvre typhoïde, des diarrhées infectieuses, de la dysentérie, du choléra asiatique et du choléra nostras. Sans exercer une action astringente, sans arrêter les diarrhées, la naphtaline, dans ces conditions, répond à une indication causale et serait capable de tuer les schizomycètes pathogènes. L'insolubilité de la naphtaline et son faible pouvoir bactéricide donnent lieu à la supposition, que, dans ces processus, ce n'est pas la naphtaline elle-même qui agit, mais une sub-

---

[1]) L'acide acéturique $= CH_2 \left\langle \begin{array}{l} NH.C_2H_3O \\ COOH \end{array} \right.$ acide tolurique $= CH_2 \left\langle \begin{array}{l} NH \left\langle \begin{array}{l} CO \\ CH_3 \end{array} \right\rangle C_6H_4. \\ COOH. \end{array} \right.$

stance formée au fur et à mesure et en faibles proportions dans le canal intestinal au dépens de la naphtaline. Or, cette dernière théorie est la vraie. La naphtaline donne constamment naissance à de petites quantités de naphtol α et β. Les naphtols ont une solubilité très forte, sont des antiseptiques énergiques et passent facilement dans le sang. Ils sont, comme nous le verrons, toxiques à forte dose et les phénomènes, qu'on voit quelquefois survenir chez l'homme à la suite de l'usage de la naphtaline du côté de l'appareil uropoïétique: la strangurie, les douleurs brûlantes et incisives dans le canal de l'urèthre, l'oedème du prépuce observé même dans un cas (PICK), le ténesme vésical, ne peuvent être attribués qu'à l'action des naphtols (WOLFF et BALL).

EDLESSEN, de Kiel, et PENZOLDT, d'Erlangen, ont décrit les *modifications* spécifiques *de l'urine*, qui surviennent après l'usage de la naphtaline; leurs déductions sont conformes à la réalité des faits observés. Après usage de naphtaline l'urine, séjournant à l'air, se fonce maintes fois et devient même noire. Le naphtol formé passe en partie à l'état de naphtoquinone — cette naphtoquinone[1]) est pour le naphtol ce que la pyrocatéchine est pour le phénol — et se transforme facilement par oxydation en présence d'une réaction neutre ou alcaline en des substances d'une coloration foncée. Mais ni naphtol ni naphtoquinone ne se retrouvent généralement dans l'urine à l'état libre. Ils sont fixés en partie sur l'acide sulfurique et de loin en majeure partie sur l'acide glycuronique. Tout ce que nous avons dit plus haut de la source de la coloration foncée de l'urine phénolique s'applique donc pareillement à l'urine naphtolique. La coloration foncée pourra donc totalement faire défaut après l'usage de la naphtaline, s'il n'existe pas dans l'urine de naphtoquinones ou qu'elles n'ont pas été mises en liberté au dépens de leurs combinaisons. La coloration verte, que prend l'urine quand on l'additionne d'acide sulfurique, doit être attribuée à la naphtaline elle-même, tandisque la belle fluorescence, rappelant celle du sulfate de quinine, et qu'on voit survenir quand on ajoute à l'urine fortement diluée de la lessive de potasse ou de l'ammoniaque, est due au naphtol β comme tel.

Des cas d'empoisonnement par la naphtaline se constatent rarement. Il est vrai que EVERS, qui avait déposé dans ses appartements de la poudre de naphtaline, a constaté sur lui-même toute une série de troubles consistant en: mauvais goût à la bouche, nausées, douleurs térébrantes dans l'abdomen, prurit généralisé et érythème à la région interne des deux extrémités inférieures; mais ce cas est resté jusqu'ici presqu'entièrement isolé. Même KAULING,

---

[1]) Naphtoquinone = $C_{10}H_6O_2$.

expérimentant sur ± 125 hommes, séjournant durant ± 14 jours dans une atmosphère chargée de naphtaline, n'a constaté chez aucun d'eux le moindre trouble morbide. Je faisais tantôt déjà allusion à la possibilité de l'apparition de symptômes du côté de l'appareil uropoïétique. La naphtaline peut aussi provoquer quelquefois des troubles digestifs, des délires plus ou moins intenses, etc...; on peut même constater l'intolérance vis-à-vis de ce médicament (FRONMÜLLER). Un phénomène tout à fait particulier consiste en l'apparition d'une cataracte chez des animaux qui ont été soumis à un usage prolongé de naphtaline (BOUCHARD, CHARRIN) et d'altérations nécrobiotiques de la rétine (PANAS, H. SNELLEN JR.). Les modifications que subissent les corpuscules rouges sous l'influence de la naphtaline seraient, selon KOLINSKI, la cause de ces troubles; toutefois cette explication manque de preuves suffisantes.

Usage thérapeutique. La naphtaline fut d'abord recommandée, *en usage externe*, par FÜRBRINGER, dans le traitement de la *gale* et d'autres *affections cutanées* parasitaires. FRONMÜLLER l'utilisa sous forme d'onguent dans les processus ulcératifs et inflammatoires de la peau et on l'emploie encore sous cette forme contre les morsures des insectes (PEDKOW). Elle doit d'être inscrite dans notre pharmacopée en première ligne à la confiance qu'ont inspirée les observations de ROSSBACH, BOUCHARD, CANTANI et d'autres, en son pouvoir de tuer „sur place", lors de son *administration interne*, les schizomycètes pathogènes logés dans l'intestin (bacille de la fièvre typhoïde, vibrion cholérique etc...). Néanmoins, quelque fréquent qu'aît été son emploi dans la *fièvre typhoïde*, les cas rapportés ne me laissent nullement la conviction qu'elle parvient véritablement à abréger le cours de l'affection ou qu'elle influence les symptômes de la maladie d'une façon plus favorable que les acides dilués, etc... Je ne veux cependant pas contester, que dans certains cas de *diarrhées infectieuses*, de *dysentérie*, de *cholérines* et de *choléra*, elle n'exerce une influence utile. Je n'en suis pas moins d'avis que l'usage clinique de ce remède doit être relativement réduit et je ne partage pas la manière de voir de FREYMANN, qui regarde la naphtaline comme étant, à côté du calomel, un des antiseptiques intestinaux les plus actifs. On commence d'ordinaire par 75 à 100 milligrammes par prise, 5 à 6 fois par jour. Notre pharmacopée fixe comme dose maximale par prise 300 milligr. et comme dose maximale par jour 1 gr. En vous rappelant que la santonine elle-même appartient au groupe de la naphtaline (v. p. 239) vous ne serez pas étonnés d'apprendre que cette substance s'administre aussi comme *anthelmintique* contre les *ascarides* et les *oxyures*, quoique LAZZARO en conteste l'efficacité. Je vous citerai enfin la communi-

cation de CHAVERNAC, qui découvrit par hasard que le séjour dans une atmosphère saturée de naphtaline constitue un des remèdes les plus actifs contre la *coqueluche* et qui recommande de faire fondre dans ces cas 15 à 20 gr. de naphtaline sur des charbons ardents dans un vase en faïence. Mais ici encore les observations ultérieures de KOROLEFF prouvent qu'on ne peut pas être assez sceptique vis-à-vis de nouveaux médicaments contre la coqueluche.

La naphtaline est évidemment contre-indiquée partout où existe de la néphrite, de la pyélite ou de la cystite.

Pour enlever l'odeur de la naphtaline, vous pourrez employer le benjoin, l'huile de bergamotte, l'huile de coriandre. En la mélangeant (1500 p.) avec du camphre (500), de la comarine (1), de la nitrobenzine (1), ou de l'huile de fleurs d'oranger (néroli $^1/_2$), on la désodorise complètement (DITTRICH).

VII. NAPHTOL. Nous n'hésitons pas à appeler la naphtaline monohydroxylique cristallisée ou naphtol un agent bactéricide et antiseptique énergique. Il résulte en effet des expériences de BOUCHARD et MAXIMOWITCH que les naphtols α et β (voyez p. 312) sont capables d'arrêter le développement des microorganismes de la *fièvre typhoïde*, de la *pneumonie*, du *charbon*, aussi bien que du staphylococcus albus et aureus; que le α-naphtol développe une action deux à trois fois plus puissante que celle du β-naphtol; que les solutions 0,1$^0/_0$ de α-naphtol, ajoutées à des bouillons de culture, amènent le résultat désiré, tandis qu'une culture sur gélatine ou sur agar-agar ne devient totalement stérile qu'après avoir été soumise à une solution 2$^0/_0$ de α-naphtol durant 15 minutes ou à une solution 0,3$^0/_0$ du même produit durant 5 à 6 jours. Signalons en passant que ces cultures stérilisées ne se montrent toutefois nullement indifférentes vis-à-vis de l'organisme vivant. D'après BOUCHARD et MAXIMOWITCH le α-naphtol joint à son grand pouvoir antiseptique l'avantage d'une faible toxicité.

Quoiqu'il résulte de ces expériences que des deux naphtols la variété α se prête le mieux à l'usage médicinal, il n'en est pas moins vrai que dans la plupart des pharmacopées, et aussi dans la nôtre, ne se trouve mentionné que le naphthol β ou isonaphtol et que c'est ce dernier qui sert presque exclusivement à l'usage thérapeutique. Des expériences antérieures avaient en effet abouti à un résultat opposé à celui de BOUCHARD et MAXIMOWITCH et l'on avait d'ailleurs cru pouvoir admettre a priori que l'antiseptique le plus énergique devait aussi être le plus fort toxique pour l'homme. Du reste les propriétés toxiques du naphtol ne tardèrent pas à reclamer toute l'attention, quand, après application sur la peau de fortes doses de ce produit, l'on eut vu survenir à différentes

reprises de l'hématurie et de la néphrite, quand ensuite NEISSER démontra que le naphtol, administré hypodermiquement chez les animaux (lapin et chien), détermine de l'hémoglobinémie et de l'hémoglobinurie, avec troubles inflammatoires consécutifs du côté des reins; lorsqu'enfin l'on vit survenir plusieurs fois chez les animaux la néphrite après un usage prolongé de naphtaline, qui dans l'organisme se change en naphtol. On ne sait pas au juste si NEISSER et d'autres se sont servis dans leurs expériences de α- ou β-naphtol ou bien de quelque naphtol impur. Il est toutefois un fait, c'est que WILLENZ, en expérimentant avec le *β-naphtol pur*, a vu cette substance déterminer des *convulsions* chez la grenouille et qu'il observa le même phénomène chez la plupart des animaux, les chiens exceptés. Il vit survenir chez le chat, déjà après administration de doses relativement faibles, une néphrite mortelle, de l'hémoglobinémie et de l'hémoglobinurie, tandisque le chien et tous les autres animaux, après un stade convulsif, présentèrent du coma. Il put constater en outre une action nuisible déterminée par le naphtol sur le coeur de grenouille et chez tous les animaux il observa une forte action irritative locale, capable, lors de l'administration interne, de provoquer des diarrhées. Il ne vous aura pas échappé que l'action physiologique du β-naphtol, telle que je viens de la décrire, rappelle à plus d'un titre (convulsions, coma, hémoglobinémie) l'action du phénol.

Emploi thérapeutique. Maintenant qu'il est établi que le naphtol officinal est le plus toxique, je ne saurais trop vous recommander la prudence dans la prescription de cet antiseptique que protège notre Pharmacopée, malgré même l'affirmation, en partie légitime, de WILLENZ que le danger est plus apparent que réel, malgré aussi que SHOEMAKER attribue la toxicité aux impuretés. On a employé surtout le β-naphtol et le naphtol impur en *dermatothérapie*, en *usage externe*, comme *parasiticide*, contre la *gale*, le *psoriasis*, *l'eczéma*, *l'ichthyosis*, le *prurigo*, *l'acné.* L'onguent, recommandé par KAPOSI, se compose de: axonge 100, savon médicinal 50, craie préparée 10, naphtol 15 grammes. Mais cette application n'est nullement sans danger, comme vient de le prouver de nouveau l'observation de BAATZ chez deux garçons, souffrant de gale, et atteints d'une néphrite aiguë mortelle, après le traitement au naphtol (1894). Dans la laryngothérapie TISSIER a recommandé l'application locale du naphtol camphré contre certaines formes de laryngite chronique.

Le naphtol ne convient que très peu pour *l'usage interne.* Certains auteurs cependant l'ont employé avec succès, à la place de la naphtaline, dans les diverses affections où cette dernière est recommandée, et PETRESCU dit avoir eu de beaux succès thérapeu-

tiques, en traitant la fièvre typhoïde avec du β-naphtol (3 à 4 gr. par jour). A mon avis, là où l'on veut prescrire le naphtol il sera avantageux de s'adresser plutôt à la naphtaline au dépens de laquelle se forment d'une manière continue à l'intérieur de l'organisme de petites quantités aussi bien de α- que de β-naphtol.

Berlioz a vanté, en 1891, une substance obtenue par lui en fondant du naphtol β en présence de la moitié de son poids de lessive de soude. Elle se compose principalement de naphtolate sodique et en outre de naphtols et de phénols libres. Il lui donna le nom de *microcidine* et en fit un antiseptique énergique, possédant même un pouvoir bactéricide décuple de celui du phénol. Ce produit, qui serait beaucoup moins toxique que le naphtol lui-même, passe facilement dans l'urine. En solution aqueuse à 3°/₀ il rendit de très bons services dans le traitement antiseptique des plaies.

En 1892 Stackler et Dubief appelèrent l'attention sur le β-naphtolmonosulfonate de calcium, auquel l'on a donné depuis le nom *d'asaprol*. Les solutions de ce sel se sont montrées capables de stériliser totalement des cultures de tricophyton tonsurans, de vibrion cholérique, de bacille de la fièvre typhoïde, de staphylocoque doré; d'autre part ce sel est dépourvu de la saveur désagréable et caustique du β-naphtol. Des expériences provisoires ayant démontré qu'administré à l'intérieur l'asaprol est peu toxique, Dujardin-Beaumetz, Stackler, Bompart, Klein, en ont examiné l'action thérapeutique. Dans ces observations l'asaprol semble s'être montré non seulement une bon antiseptique, mais en même temps un antithermique et un analgésique de valeur, dont on peut prescrire, d'après ces auteurs, sans le moindre inconvénient, des doses de 2—4 grammes par jour.

Dans la pratique de la conservation des vins on emploie depuis quelque temps *l'asaprol*, auquel on a donné à cette occasion le nouveau nom *d'abrastol*.

VIII. Hydronaphtol. On ne dit jusqu'ici que du bien de l'hydronaphtol. Antisepticité et innocuité, voilà les deux recommandations avec lesquelles on l'a lancé sur le marché. Il dérive probablement du β-naphtol et a pour formule $C_{10}H_7.OH$. Il se dissout faiblement dans l'eau: 1 sur 400, mais à cette dilution il se montre déjà capable de tuer le staphylococcus pyogenes aureus. Comparé au sublimé il ne le cède pas beaucoup en pouvoir antiseptique devant ce dernier, car si le pouvoir antiseptique du sublimé oscille entre 1: 4800 et 1: 10000, celui de l'hydronaphtol oscille entre 1: 8000 et 1: 7200. Découvert par Justus Wolf,

il fut introduit dans la pratique par FOWLER, recommandé par DOCKRELL comme le meilleur remède externe contre l'herpes tonsurans, par CLARKE comme un excellent désinfectant du canal intestinal dans la fièvre typhoïde, par SMITH comme un remède digne de confiance dans le traitement de la phthisie pulmonaire, etc.... Et de plus l'hydronaphtol n'est pas toxique! Que veut-on de plus! Mais vous comprendrez qu'aussi longtemps que la preuve de la faible toxicité de ce produit reposera tout au plus sur une paire d'expériences instituées avec des doses très minimes, aussi longtemps que ne sera pas établie la composition exacte de l'hydronaphtol, le médecin consciencieux attendra de plus amples détails plutôt que de se laisser séduire par des recommandations qui toutes sentent la réclame.

VINGT-QUATRIÈME CONFÉRENCE.

Antiseptiques organiques. Créoline (lysol, désinfectol, sapocrésol); acides aromatiques; esters et acétones; combinaisons azotées.

A. Créoline. Composition. Action bactéricide. Action physiologique et toxique. Cas d'intoxication survenus dans la pratique. Usage thérapeutique. Son effet dans le choléra. *Lysol.* Sa préparation et son emploi. *Désinfectol. Sapocrésol. Saprol. B.* Groupe des acides: *Acide benzoïque*, son histoire, sa prescription par ROKITANSKY dans la phtisie. *Acide salicylique.* Synthèse de l'acide salicylique par KOLBE. Propriétés antiseptiques. Acide salicylique et salicylate de soude. *Décomposition* du salicylate de soude dans l'organisme. Emploi thérapeutique de l'acide salicylique et du salicylate de soude comme antiseptiques, dans les maladies gastriques et intestinales, vésicales, etc. Différence d'origine de l'acide salicylique. *Acides méta- et paraoxybenzoïques.* Acides crésotiniques et leur action. Solvéol. *Acide oxynaphtoïque.* Groupe des esters et acétones. Base physiologique de leur emploi. *C.* Groupe des esters: Esters salicyliques: *Salol.* Emploi thérapeutique comme antiseptique intestinal et génito-urinaire. Action toxique. Posologie. *Bétol. Alphol. Crésalol. Salophène. Salacétol. Salithymol.* Esters benzoïques: *Benzosol. Benzonaphtol. D. Acétones:* acétone résorcine-salicylique. *E.* Combinaisons azotées. *Pyoctanines;* motifs de leur emploi; incertitude de leurs effets thérapeutiques. Thérapeutique tinctorielle. Suc de myrtilles. Indigo. Sulfaminol. Rhodanates de quinoline.

Messieurs. Ce n'est pas un phénomène exceptionnel de voir des médecins, même sceptiques, abandonner à un moment donné leur scepticisme, quand il s'agit de l'entrée triomphale de quelque nouveau remède. Il suffit pour cela que cette entrée se fasse à tambours battants, et que des hommes de marque précèdent et annoncent à qui veut l'entendre la vertu du produit. Souvent alors tout contrôle est jugé inutile, le nouveau-venu est célébré avec passion avant même qu'on sache qui il est, d'où il vient, et quel est l'espoir qu'on peut fonder sur lui. La *créoline* peut se vanter d'avoir joui d'un pareil accueil, lorsque, il y a quelques années, PEARSON la retira du goudron de houille et l'introduisit dans la pratique comme un désinfectant nouveau et en même temps comme un produit dépourvu de toxicité, et qu'un chirurgien aussi distingué que ESMARCH eut annoncé au monde ses avantages remarquables dans la chirurgie antiseptique.

IX. La CRÉOLINE est un produit retiré de l'huile lourde du goudron de houille, après que le phénol en a été éloigné. Elle ne représente pas une préparation uniforme.

Nous avons en premier lieu la créoline de PEARSON. Relativement peu riche en phénol, elle renferme non seulement des homologues supérieurs du phénol: des crésols, mais des hydrocarbures: de la naphtaline, du phénanthrène, de l'anthracène [1]) et des bases pyridiques. Obtenue par la saponification du goudron au moyen de la soude et de la résine, elle possède la propriété de se laisser très facilement émulsionner. D'après les recherches de MAGDAN, 10 gr. de créoline renferment 5 grammes d'hydrocarbures, 1,6 de phénol et de crésols, et 0,1 d'acides résineux.

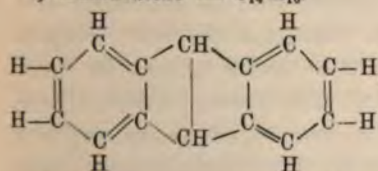
Nous avons en second lieu la créoline allemande, la créoline de ARTMANN, qui est constituée d'éléments de l'huile lourde de goudron, distillant entre 180° et 220° C., et ayant été traités par l'acide sulfurique, éléments qui sont donc à proprement parler des dérivés sulfoniques. Après les avoir traités par de l'alcali en excès, on les mélange avec une huile neutre retirée du goudron. Ce produit ne renferme que peu ou pas de phénols. Les deux espèces de créoline sont des liquides épais, noirs, à réaction alcaline, qui donnent en les diluant avec de l'eau des émulsions laiteuses, ont l'odeur caractéristique du goudron de houille et possèdent des propriétés bactéricides énergiques.

Il paraît toutefois qu'en fait de pouvoir antiseptique la créoline allemande serait inférieure à la créoline anglaise (et hollandaise). Quoique je n'aie pas à ma disposition pour le moment des expériences comparatives sur les différentes espèces de créoline, je puis dire, quant à la créoline hollandaise, que le Prof. FORSTER a pu aisément se convaincre que, à dose de $^1/_2$ à $1^0/_0$, cette créoline tue rapidement les bacilles de la fièvre typhoide et le vibrion du choléra.

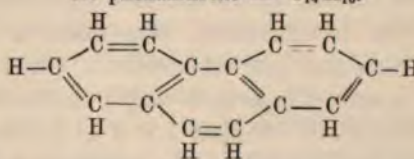
On a attribué à tort à la créoline l'excès d'honneur de jouir à la fois d'un fort pouvoir bactéricide et d'être dépourvue de toxicité. La créoline, que nous vous présentons ici, ne montre pas, il est vrai, la même toxicité que le phénol, mais elle n'est aussi rien moins qu'un corps inoffensif. C'est ce que vous montrent

---

[1]) L'anthracène = $C_{14}H_{10}$.



Le phénanthrène = $C_{14}H_{10}$.



L'anthracène a donc deux, le phénanthrène trois noyaux benzoliques. C'est de l'anthracène que dérivent l'alizarine (dioxyanthraquinone) et d'autres matières colorantes.

sur le champ ces grenouilles, auxquelles on a injecté respectivement dans l'estomac 30 et 40 mgr. de créoline. Les convulsions manifestes, la surexcitabilité réflexe de la moelle, la perte de la motilité volontaire et de la conscience, qui font que l'animal mis sur le dos ne parvient pas à se retourner, l'ensemble en un mot des symptômes vous rappelle le tableau de l'empoisonnement par le phénol. Si ces phénomènes d'intoxication étaient produits par le phénol, j'oserais presque avec certitude prédire une terminaison funeste et regarder donc la dose administrée comme une dose mortelle. Mais, dans les conditions actuelles, il est probable que les animaux se remettront complètement, car quelques expériences rudimentaires nous ont prouvé que la créoline hollandaise est 2 à 3 fois moins toxique que le phénol. Aussi ce lapin, auquel on a fait ingérer par voie gastrique 1 gr. de créoline, ne montre pas le moindre trouble fonctionnel; la créoline toutefois a été bien résorbée, car, comme le prouve nettement la réaction qu'y détermine l'ammoniaque, l'urine de cet animal renferme de la naphtaline. On peut cependant au moyen de la créoline tuer le lapin. Il faut à cet effet, d'après MAGDAN (qui expérimenta sous la direction de SALKOWSKI), des doses de 10 gr. à la fois ou bien plusieurs prises de 5 gr. Chez le chien les effets irritants des fortes doses provoquent de la diarrhée et même du vomissement, ce qui fait qu'il est impossible de le tuer directement par des doses administrées par la bouche, mais néanmoins des doses répétées de 4 à 7 gr. provoquent toujours une altération rénale, caractérisée par de l'albuminurie et de l'hématurie. La créoline n'exerce qu'une faible influence suc les échanges organiques; l'élimination d'urée fut trouvée non changée; l'indoxylsulfate se montra presque complètement absent de l'urine, tandisque la quantité de sulfates éthérés (provenant du phénol ingéré et de ses homologues supérieurs) augmenta sensiblement. Les bactéries de l'intestin éprouvent une forte diminution: dans une des expériences de MAGDAN leur nombre tomba de 43 millions à 3 ou 4 millions. On peut conclure de ces expériences, comme de tant d'autres encore, que ce n'est pas seulement au phénol, dont la créoline (PEARSON) renferme une certaine proportion, mais à l'action combinée du phénol, des crésols et des hydrocarbures supérieurs, qu'est due sa toxicité.

On a également déja observé chez l'homme des cas d'empoisonnement par la créoline. On a même constaté un cas de mort à la suite d'injections vaginales et intrautérines faites au moyen d'une solution de créoline 1 à 2 °/₀. La mort survint rapidement au milieu des phénomènes d'un collapsus prononcé, tout comme dans l'empoisonnement phéniqué. Dans d'autres cas les phénomènes de coma se sont peu à peu dissipés et, si nous signalons la facile

production d'eczéma à la suite de l'application topique comme un signe de toxicité, il ne sera pas moins rationnel de faire remarquer qu'après l'usage interne de ± 20 gr., pris par trois femmes aliénées, et même après l'usage interne de 250 gr., pris par un homme dans un but de suicide, l'on a vu survenir le rétablissement complet. Il n'avait pas moins existé dans ces cas des phénomènes d'irritation intense du côté de l'intestin, de la diarrhée, des vomissements, de l'inconscience etc., tous symptômes qui avaient imposé un pronostic très sombre. Il est vraisemblable, mais non strictement démontré, qu'il s'agissait dans ces différents cas d'une différence de composition, quoique le même nom de fabrique semblât répondre de l'identité du produit. Il est probable que la proportion de phénols et des crésols renfermés dans la créoline était petite dans les cas à issue favorable et, au contraire, relativement marquée dans les cas à issue fatale.

Emploi thérapeutique. Les propriétés particulières de la créoline: son pouvoir de former avec l'eau une émulsion bien homogène, ce qui légitime vraîment le nom de „lait créoliné", sa grande puissance bactéricide, lui marquent une place d'honneur parmi les moyens utilisés pour la désinfection des *mains de l'opérateur*, des *ustensiles* en général servant en chirurgie, de divers liquides et produits de sécrétion (fèces, crachats, etc...). Aussi la créoline joue-t-elle un grand rôle dans les dispositions prises par l'arrêté royal de 1891 concernant la désinfection (notre règlement de désinfection). On y signale à différentes reprises la créoline et sa solution 3 % dans l'eau comme moyens pour nettoyer et laver différents objets contaminés, pour désinfecter les matières fécales de malades atteints de choléra, de typhus abdominal, de dysenterie, pour désinfecter les latrines, etc... D'ailleurs la couleur et l'odeur de la créoline rendent toute erreur difficile et il en résulte un danger d'accidents beaucoup moindre qu'avec les solutions de sublimé, de phénol, etc... On peut aussi l'employer pour les *pansements antiseptiques;* toutefois elle provoque souvent de l'eczéma; on l'a maintes fois utilisée pour l'irrigation des cavités naturelles et l'aspersion de grandes surfaces. Nous ne sommes pas parvenus jusqu'ici à comprendre pourquoi dans ce cas la créoline présente des avantages sur d'autres liquides antiseptiques et, en présence des cas d'empoisonnement observés après des irrigations de l'appareil génital de la femme ou bien de la vessie, nous n'hésitons pas de vous dissuader de l'emploi thérapeutique de la créoline.

J'en dis autant de son *usage interne*, que l'on a preconisé dans tous les cas où l'on emploie la naphtaline. On l'a prescrite soit en pilules, préparées avec du mucilage de gomme arabique, soit, comme le recommanda le Dr. GRONEMAN, de Batavia, en solution de 2 à $2\frac{1}{2}$ %.

En se basant sur l'action qu'exerce la créoline en dehors de l'organisme sur le vibrion cholérique, GRONEMAN essaya la *traitement créoliné* chez un certain nombre de *cholériques*. Il prescrivit toutes les heures 1 cuiller d'une mixture renfermant 4 à 5 gr. de créoline sur 200 gr. de véhicule, de telle façon à faire prendre 4 à 6 gr. de créoline par 24 heures. Confiant dans les résultats relativement favorables, obtenus par ce mode de traitement, G. nourrit l'espoir que „nous possédons dans la créoline le remède pour guérir le choléra, pourvu que l'on aît soin de l'administrer à temps et en quantité suffisante". Nous ne pouvons nullement partager l'optimisme de notre collègue des Indes et nous appelons votre attention non seulement sur la toxicité de ce médicament, mais aussi sur ce fait que d'autres auteurs ne disent pas moins de bien d'autres antiseptiques intestinaux (naphtaline, tannin, naphtol, salol, benzonaphtol), et que le remède spécifique contre le choléra n'est pas encore trouvé.

Récemment, d'autres médicaments ont tâché de détroner la créoline. Je n'ai pas en vue ici les anytines et les anytols de HELMERS, qui ne sont que de la créoline de ARTMANN, à laquelle on a donné un autre nom. Je parle du lysol, du désinfectol, du sapocrésol, du saprol, et des solvéols.

On pourrait donner au *lysol* le nom de goudron solubilisé. On mélange l'huile de goudron avec une autre huile grasse (par ex. l'huile de lin) et l'on fait bouillir ce mélange avec une bonne proportion de solution de potasse dans l'eau (1: 2); on traite par l'alcool, on chauffe jusqu'à saponification complète, c'est-à-dire jusqu'à obtention d'un liquide oléagineux, qui, d'après le titre de la concentration, donne avec l'eau des solutions transparentes, incolores, jaunâtres ou brunâtres. Le lysol serait plus antiseptique que le phénol et la créoline; employé à 0.3°/₀ dans le pansement des plaies, il se montrerait capable de tuer tous les microorganismes en 20 à 30 secondes (GERLACH, SCHOTTELIUS); il serait moins toxique que le phénol; toutefois il est si peu inoffensif qu'employé en usage interne il provoque des convulsions et de la néphrite, et qu'appliqué topiquement en solution concentrée, il se montre fortement irritant et caustique. CZERNY, qui l'utilisa à sa clinique, lui trouva très peu d'avantages relativement aux autres antiseptiques et lui reprocha de rendre glissant tout ce avec quoi il entre en contact. MICHELSEN, au contraire, le vanta comme un excellent moyen dans la pratique obstétricale et gynécologique. CRAMER et WILMER adoptent entièrement cette manière de voir. HAUG à son tour le recommande dans la pratique otiatrique. SZUMAN, qui vante à son tour le nouveau remède, recommande néanmoins de ne pas l'utiliser pour le lavage

de la vessie, à cause qu'il irrite fortement et provoque des douleurs. Quant à moi, les avantages thérapeutiques du lysol me semblent si peu fondés, sa toxicité tellement évidente, que je ne saurais vous recommander ce remède dans votre pratique.

J'en dirai autant du *désinfectol*. Cette seconde — je ne dirai pas meilleure — édition de la créoline, à laquelle LOEWENSTEIN a servi de parrain, constitue un mélange brun-noir, peu fluide, se composant de savons résineux et de sels sodiques de phénols et de crésols, dissous dans des hydrocarbures. Ce médicament, recommandé par BESELIN, GIES et ROTHE, est déjà presque entièrement oublié et ne mérite nullement qu'on le tire de cet oubli.

En saponifiant le phénol brut du commerce, l'on obtient le *sapocrésol*, substance très antiseptique, mais d'une valeur thérapeutique douteuse. Le *saprol* à son tour représente une préparation analogue, mais très mal connue, de la créoline, qui elle aussi, comme l'ont démontré GROSS et CAPPELLO, constitue un antiseptique puissant, mais un médicament peu recommandable.

En Allemagne la créoline et ses succédanés sont remplacés de plus en plus par les solvéols, les solutols (p. 344), etc., qui étant des solutions de réaction neutre, ne se montrant en aucune façon irritants et possédant un pouvoir antiseptique très énergique, semblent convenir à tous les usages médicaux et chirurgicaux. Je dis semblent convenir, car il faut, avant de formuler une décision, que l'expérience aît parlé.

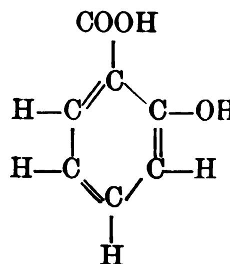
Le second groupe (groupe B) des antiseptiques organiques comprend, inutile de vous le rappeler, les oxacides et acides carboxyliques, dont je vous signale d'abord l'acide benzoïque et ses sels, notamment son sel de soude.

I. ACIDE BENZOÏQUE. L'acide benzoïque et ses sels se sont montrés des bactéricides et antiseptiques très faibles, qu'on n'utilise presque plus dans le traitement antiseptique. Qui pourrait croire qu'il n'y a encore qu'une quinzaine d'années que la découverte de l'action antiseptique et antipyrétique de l'acide benzoïque et de ses sels retentit dans le monde médical comme un nouveau succès thérapeutique? En effet, sans insister sur la prescription du benzoate de soude comme antipyrétique, dont je vous parlerai plus loin, il n'y avait à cette époque pas seulement question des pansements antiseptiques à l'acide benzoïque, du traitement par le même acide de la fièvre puerpérale, des diarrhées infectieuses, etc..., mais un savant portant un nom des mieux connus dans la science médicale, le fils du célèbre ROKITANSKY, s'appuyant sur la première série de faits expérimentaux démontrant l'origine infectieuse de la phtisie, eut l'idée de faire inhaler par ses malades phtisiques une solution

aqueuse 5°/₀ de benzoate sodique. Il n'hésita pas à signaler les résultats, obtenus par ce mode de traitement, comme „dépassant toute attente". Or, de tout cela rien — nous disons rien — n'est resté debout. Les bacilles tuberculeux se développent parfaitement, malgré qu'ils soient de toutes parts entourés d'acide benzoïque et de benzoates. Dans aucune clinique, autre que celle de Innsbruck en 1879, on n'obtint de succès par le traitement au benzoate sodique, et c'est encore une question ouverte de savoir si cette divergence pourrait jamais être expliquée par la différence de composition chimique de l'acide benzoïque et des benzoates, employés par ROKITANSKY et ailleurs. Car il ne faut pas oublier qu'il n'y a qu'un acide benzoïque chimiquement pur, celui obtenu par synthèse, et que les benzoates et l'acide benzoïque, employés en médecine, sont rétirés du benjoin, et contiennent des quantités très variables de substances aromatiques, dont la composition est mal connue.

Du reste, ce n'est pas à raison de leur pouvoir antiseptique, mais bien de leurs vertus irritante, expectorante et antipyrétique, dont nous vous parlerons en temps opportun, que notre pharmacopée a encore repris l'acide benzoïque, le benzoate de soude et le benjoin. En effet l'introduction de l'acide benzoïque dans la série des antiseptiques ne fut que le contrecoup du patronage enthousiaste dont jouit jadis, en fait de valeur antiseptique, l'acide orthooxybenzoïque ou salicylique.

II. ACIDE SALICYLIQUE. Nous allons nous occuper maintenant de l'oxacide le plus employé: l'acide salicylique $C_7 H_6 O_3$ = acide orthooxybenzoïque.



Quand KOLBE et LAUTEMANN furent parvenus à en faire la synthèse, en faisant passer *le gaz anhydride carbonique* sur le *phénate* de soude à 180°—220° C., on était dans les meilleures conditions pour étudier systématiquement les propriétés antiseptiques de ce corps. KOLBE démontra expérimentalement sa grande valeur antifermentative. Il lui reconnut le pouvoir d'arrêter l'action de l'émulsine sur l'amygdaline, la fermentation de la bière, l'acidification du lait et de la bière, la putréfaction de l'urine; il fit remarquer que l'addition de faibles quantités de cet acide à la bière, au vin, etc., les préservent longtemps de toute altération. De là à l'usage de l'acide salicylique dans le traitement antiseptique des plaies il n'y avait qu'un pas. Ce pas fut franchi par le

chirurgien de Leipzig, collègue de KOLBE, le professeur THIERSCH (1874) La recommandation de THIERSCH fut reçue à bras ouverts. Malgré son fort pouvoir antiseptique, l'acide salicylique ne possèderait qu'un pouvoir toxique relativement faible; sa forme pulvérulente en rendrait l'usage très commode pour couvrir les plaies — voilà quelques détails de l'action de ce remède, qui lui valurent un triomphe important et rapide.

Mais ce triomphe a passé depuis longtemps et dans la pratique antiseptique l'acide salicylique a cédé la place, qu'il y occupa durant une couple d'années, au sublimé, à l'acide borique, à l'iodoforme et à d'autres antiseptiques tout à fait modernes. Dans le temps où l'acide salicylique jouissait de tous les honneurs du meilleur des antiseptiques, une question surtout fut beaucoup agitée: celle de savoir si l'action antiseptique et thérapeutique, que l'acide en question développe dans l'organisme, doit être attribuée à l'acide comme tel ou à son sel sodique. KOLBE avait d'un côté montré par une série d'expériences que les propriétés antiseptiques de l'acide se perdent dans les liquides qui ne contiennent pas ce dernier à l'état libre; d'un autre côté, l'expérimentation thérapeutique ne sut assez vanter les effets remarquables obtenus par le salicylate, de telle sorte que toute distinction, dans le sens thérapeutique, entre l'acide et son sel devint impossible. Cette contradiction ainsi qu'une série d'expériences donnèrent lieu à l'hypothèse que dans le sang de l'organisme vivant, sous l'influence de l'anhydride carbonique, le salicylate se transforme en acide salicylique. Mais cette théorie de BINZ, quelque chaudement qu'elle ait été défendue par lui, est en opposition avec nos connaissances chimico-physiologiques. L'acide salicylique libre ne saurait subsister dans le milieu sanguin, à réaction alcaline, riche en carbonates alcalins. L'acide y est aussitôt neutralisé et il arrive tout juste le contraire de ce que BINZ a supposé. Si, au point de vue de leur action générale, l'acide et le sel se ressemblent, c'est que dans le sang de l'organisme vivant il n'y a que le salicylate de soude qui développe cette action. D'ailleurs il n'y a aucune raison de s'étonner de ce fait. Le *salicylate de soude est lui aussi un antiseptique*, et n'est pas beaucoup inférieur, à ce point de vue, à l'acide; en effet les solutions 1: 666 d'acide salicylique et 1: 250 de salicylate de soude ont un pouvoir bactéricide équivalent (BUCHHOLTZ).

L'acide salicylique et le salicylate jouissent encore de l'estime générale du corps médical. C'est l'action spécifique du salicylate dans le rhumatisme articulaire aigu qui m'a engagé à ranger dans mon schéma pharmacothérapeutique le groupe spécial des antithermiques spécifiques. Mais ce sel ne mérite pas seulement une

place parmi les antipyrétiques, il faut encore le ranger parmi les cholagogues et les diurétiques. Nous pouvons donc, en toute tranquillité, remettre à plus tard l'exposé de l'action résorptive, générale, de l'acide salicylique et des salicylates.

Nous n'avons à considérer ici que *l'usage thérapeutique* de l'acide salicylique et de ses sels comme antiseptiques; nous devons vous montrer comment l'acide, dont la solubilité est augmentée par l'addition de l'acide borique, n'est soluble dans l'eau qu'en proportion de 1: 600, tandis que le salicylate de soude s'y dissout en toutes proportions, vous décrire les quelques indications que ces corps remplissent encore dans le traitement antiseptique, malgré que leur vogue soit à son declin.

Je ne vous parlerai donc pas seulement de *l'emplâtre adhésif antiseptique*, dont la substance agglutinative consiste en „une solution alcoolique de guttapercha mélangée d'acide salicylique" (Treub), aux *ouates salicyliques*, qui sont encore assez bien en usage, à la *poudre salicylée*, officinale dans la pharmacopée allemande (pulvis salicylicus cum talco, comprenant 3 parties d'acide salicylique, 10 parties de fécule et 87 parties de talc ou de silicate de magnésie), qui rend de si bons services contre les *transpirations fétides des pieds*; je ne crois pas avoir fait assez en vous signalant l'usage externe de l'acide salicylique en *dermatothérapie*, en *odontiatrie* (comme collutoire et gargarisme), en *chirurgie* (dans le lavage de la vessie et d'autres cavités naturelles en solution à 1: 1000, dans la chirurgie infantile en remplacement du phénol qui est trop toxique), en *gynécologie* (le traitement du cancer utérin par des injections d'une solution alcoolique d'acide salicylique a donné de beaux résultats a Fafiousse), mais j'insiste surtout sur son *usage interne* comme *antiseptique*. Il faut signaler ici, en premier lieu les cas *d'ectasie gastrique, accompagnée de fermentations anormales* et notamment d'un développement de gaz inflammables, dans laquelle j'obtins souvent de bons effets de faibles doses d'acide salicylique (100 mgr. par prise) ou de salicylate sodique (200 à 300 mgr.), répétées plusieurs fois dans la journée et, selon G. Sée, les cas *d'entérite muco-membraneuse avec flatulence*. Il faut citer ensuite les cas de *cystite*, de *pyélite* et de *pyélonéphrite* et ceux de *paralysie vésicale*, s'accompagnant de fermentation ammoniacale de l'urine, dans lesquels l'usage de l'acide salicylique et du salicylate, aux doses indiquées, et aussi de salicylate d'ammonium (Fürbringer, Cello), arrête la fermentation ammoniacale et fait réapparaître la réaction acide de l'urine. Le Dr. Schreuder institua sur lui-même une série d'expériences qui démontrèrent que l'usage interne d'acide salicylique, de salicylate de soude ou d'ammonium, exerce une influence favorable sur le degré d'acidité de l'urine chez l'homme normal, et que, sous

ce rapport, l'action la plus faible appartient au salicylate sodique. Si cette action des préparations salicyliques n'est pas encore élucidée (à part l'action antifermentative et la mort du micrococcus ureae, ces corps exercent probablement encore une autre influence, qui détermine l'augmentation de l'acidité de l'urine chez l'homme normal), ce fait est relativement indifférent au point de vue de la pratique médicale, vu l'accord parfait entre l'observation clinique et l'expérimentation physiologique. Enfin, on peut, à notre avis, attendre de bons résultats de faibles doses d'acide salicylique et de salicylate de soude dans tous les cas de *diarrhée infectieuse,* de *choléra infantile*, et Ozegowski nomme même l'acide salicylique un remède de confiance *contre les ténias* (5 doses d'acide salicylique chacune d'un gramme, toutes les heures).

Il n'est pas nécessaire de vous rappeler que, physiologiquement et chimiquement parlant, tous les acides salicyliques ne sont pas les mêmes. Quoique l'on ait affaire à des produits cristallisés excessivement purs, l'acide salicylique provenant de l'essence de Wintergreen (oleum gualtheriae) est beaucoup moins toxique que celui préparé par la méthode de Kolbe et celui provenant de l'acide anthranilique (p. 208). Quand jadis l'acide salicylique, préparé par la méthode de Kolbe, renfermait encore du phénol, on observait quelquefois après son usage, tant externe qu'interne, la coloration urinaire caractéristique pour le phénol, mais il est rare aujourd'hui qu'on observe encore ce fait.

Les oxacides isomériques de l'acide salicylique, les acides méta- et paraoxybenzoïque et leurs sels (Thérap. générale, p. 62) n'ont de loin pas le même pouvoir antiseptique que l'acide salicylique. Certains auteurs leur attribuent une action antipyrétique, mais la pratique n'a consacré leur usage en aucun sens.

III. Acide crésotinique. Cet acide, $C_6 H_3 (CH_3) \langle {OH \atop COOH}$ = acide orthooxytoluylique, doit être considéré comme l'acide salicylique dans lequel un H est remplacé par CH_3. Il dérive du crésol de la même manière que l'acide salicylique du phénol. Déjà Kolbe lui reconnut un grand pouvoir antifermentatif. L'acide crésotinique semble être un remède bactéricide très fidèle, tandisque, comme nous le verrons plus tard, le crésotinate de soude développe vis-à-vis du coeur de grenouille la même action que le salicylate sodique. Mais toutes ces expériences ont été faites avec l'acide crésotinique brut, qui représente évidemment un mélange de quantités variables des acides ortho-, méta- et paracrésotinique. Il faut admettre a priori, en se basant sur des principes que nous avons mentionnés plus haut (p. 62), une différence dans l'action

physiologique et antiseptique de ces divers isomères. Nous exposerons plus tard avec plus de détails cette différence d'action physiologique générale, quand nous parlerons de l'action antipyrétique du crésotinate de soude (BUSS). Nous verrons alors que seul le paracrésotinate de soude convient comme remède antipyrétique (DEMME), tandisque l'acide métacrésotinique et l'acide orthocrésotinique ne peuvent nullement servir comme médicaments antipyrétiques, le premier à cause de sa faible action physiologique, le second à cause de la paralysie myocardique aiguë qu'il détermine.

Pour le moment, c'est l'action antiseptique seule des acides crésotiniques qui nous intéresse. Or, à ce propos, je dois vous rappeller encore une fois les expériences de HAMMER et HUEPPE, que nous avons déjà citées tantôt à propos des solvéols (p. 359), et notamment l'excellente propriété du crésotinate de soude de maintenir les crésols en parfaite solution.

IV. L'ACIDE OXYNAPHTOÏQUE $C_{10}H_6$ OH.COOH peut dans un certain sens s'appeler l'acide salicylique de la naphtaline. Malgré les recommandations de ELLENBERGER, HOFMEISTER, LÜBBERS, qui reconnurent sa valeur antiseptique à dose de 1: 1200, il n'a pu s'introduire dans la pratique. WILLENZ le regarde d'ailleurs comme impropre à l'usage pratique à cause de sa trop grande insolubilité dans l'eau et l'irritation forte qu'il provoque sur les muqueuses. W. fit ses expériences avec l'acide β-oxynaphtoïque. Mais les sels des acides α- et β-oxynaphtoïques (surtout les sels sodiques) se dissolvent facilement, ne provoquent pas d'irritation locale plus forte que tout autre sel et passent comme tels dans l'urine. Or, comme leurs propriétés antiseptiques sont équivalentes à celles des acides correspondants, on pourrait les regarder comme se prêtant très bien à l'usage pratique. Mais leur toxicité n'est pas moindre, elle est même plus grande que celle du phénol, des salicylates et crésotinates, et si l'on trouve par ci par là un médecin qui les utilise dans sa pratique (HELBIG), nous n'en pouvons pas moins affirmer que pour le moment ces corps ne méritent nullement notre attention. Récemment cependant on a fait la proposition de remplacer dans l'olfactorium anticatarrhal de HAGER le phénol par l'acide α-oxynaphtoïque.

Les troisième et quatrième groupes (groupes C et D) représentent des combinaisons chimiques entre les membres du premier et du second groupe.

Dans les *esters* les acides et les alcools forment une combinaison stable avec mise en liberté d'eau. Cette combinaison peut se saponifier, c.-à-d. se décomposer sous l'influence des alcalis en

ses parties constituantes. Celles-là sont également remises en liberté sous l'influence de l'ébullition en présence de l'eau et des acides; en un mot il suffit que l'eau rentre dans la molécule pour la scinder.

Dans les *acétones* nous trouvons des combinaisons chimiques fixes, où des acides et des alcools sont réunis par CO.

En administrant ces combinaisons on a surtout en vue d'introduire dans l'organisme une substance, qui n'est que peu ou point active par elle-même, mais qui dans et de par l'organisme est décomposée en ses éléments actifs. Ce scindage s'opère le plus facilement en certains endroits déterminés du corps, notamment dans le canal intestinal. De cette manière nous pouvons donc introduire dans l'estomac des substances qui y sont peu actives ou inactives, mais qui, une fois décomposées au niveau de l'intestin grêle, exercent là leur effet antiseptique énergique et, passant de là dans le sang, développent ensuite leur action générale.

Groupe C. ESTERS. L'histoire des esters aromatiques est très instructive. Leur usage dans la pratique est lié intimement à l'extension de nos connaissances physiologiques. NENCKI, à la suite de recherches sur la saponification des graisses, qu'on peut considérer comme des esters triatomiques (la glycérine est en effet un alcool triatomique), se mit à examiner jusqu'à quel point la *tribenzoïcine* (glycéride tribenzoïque) se scinde dans le canal intestinal sous l'influence du suc pancréatique. Le résultat chez l'homme fut aussi satisfaisant qu'on put le souhaiter. Tout l'acide benzoïque (97 °/₀) renfermé dans la tribenzoïcine fut retrouvé dans l'urine sous forme d'acide hippurique. Des expériences instituées ensuite avec des esters phénol-succinique et phénol-benzoïque lui donnèrent des résultats parfaitement identiques. Seul l'ester résorcine-salicylique ne fut pas scindé. Ces expériences furent instituées en 1886. Ce fut la même année que SAHLI s'adressa à NENCKI (qui avait trouvé le moyen général de combiner les acides et les alcools de la série aromatique en esters en les traitant par le trichlorure de phosphore) et lui demanda s'il ne pouvait lui recommander pour l'usage thérapeutique un ester salicylique, possédant les propriétés thérapeutiques de ce dernier acide et de son sel sodique sans leur action nocive sur la muqueuse gastrique. NENCKI lui indiqua l'ester phénol-salicylique, et depuis ce temps-là divers esters artificiels ont été introduits dans la pratique médicale, dont surtout les esters salicyliques et benzoïques intéressent le médecin.

Nous nous occuperons en premier lieu des *esters salicyliques*.

I. Le SALOL, le salicylate de phénol, l'ester phénol-salicylique, dont nous ne considérons ici que l'action antiseptique, met le médecin à même d'obtenir l'antisepsie ou la désinfection du canal intestinal d'une manière assez complète, quand il est administré par l'estomac.

De petites quantités d'acide salicylique et de phénol — tous les deux des antiseptiques puissants — sont mises en liberté à l'état naissant d'une façon constante le long du canal alimentaire. En effet, le pouvoir saponifiant appartient non seulement au pancréas, mais également à la muqueuse intestinale (voyez Thérap. gén. p. 110) et, quoique à un degré très peu important, à la muqueuse de l'estomac (Reale et Grande). En outre grâce à la réaction alcaline des sécrétions (Patein), le salol, appliqué même extérieurement sur des plaies, se décompose en ses parties constituantes. Mais vous comprendrez en même temps qu'un pareil médicament n'est *rien moins qu'inoffensif*. Les doses de phénol et d'acide salicylique mis en liberté passent d'une façon continue dans le sang et l'action générale éloignée se fait aussi bien sentir dans un sens défavorable (toxique) que dans le sens favorable (thérapeutique).

On reproche au salol de produire des effets secondaires désagréables, notamment des *troubles sérieux de la digestion*, une *albuminurie légère*, *un érythème scarlatiniforme* (Josias). On lui met même en outre à charge des cas d'empoisonnement avec issue fatale (Chaplowski, Hesselbach: une fille de 22 ans succomba après avoir pris 4 fois 2 gr. de salol à intervalle de 2 heures). Personne ne montrera de l'étonnement quand il nous entend signaler le phénol comme le plus coupable des deux principes constituants du salol. Au point de vue du traitement antiseptique, je ne suis nullement d'avis, que le salol soit venu enrichir l'arsenal thérapeutique[1]). Si vous voulez administrer un antiseptique actif contre les *catarrhes intestinaux chroniques*, les *diarrhées infectieuses* des enfants et des adultes, les *diarrhées cholériformes*, le *choléra*, la *dysenterie*, la *fièvre typhoïde*, la *fièvre jaune*, la *pyélite*, la *cystite*, la *blennorrhée*, etc..., il n'est nullement nécessaire de recourir au salol. De *petites* doses *répétées* d'acide salicylique ou de ses sels: salicylate de soude, d'ammonium, de bismuth, qui n'influencent pas défavorablement l'estomac et qui ne sont pas toxiques, vous donneront le résultat désiré. En prescrivant à vos malades des doses un peu élevées de salol, vous les exposez au danger d'un empoisonnement par le phénol. Si ce danger se borne

[1]) Le salol ne demande non plus pas à être gardé dans notre provision de médicaments afin de pouvoir déterminer, selon la méthode de Ewald, la rapidité avec laquelle, après usage de salol, la réaction de l'acide salicylique apparaît dans l'urine, pour évaluer la durée de séjour de ce même salol dans l'estomac et le degré de l'insuffisance motrice de cet organe. Cette méthode s'est montrée théoriquement fausse et pratiquement sans résultats. Dans ces derniers temps Oederer a proposé de remplacer la kératine dans la dispensation de pilules (p. 211) par le salol. L'efficacité de cette salolisation des pilules, de cet *enduit* salolisé, grâce auquel le médicament, dispensé en pilules, resterait inalteré au milieu du suc gastrique, ne me semble pas encore rigoureusement prouvée (Dietrich).

souvent à une néphrite légère, il n'en est pas moins en tout cas plus à redouter que le trouble gastrique provoqué par l'acide salicylique. Le salol, employé même à l'usage externe sous forme de poudre (le salol est presque insoluble dans l'eau), n'est pas à recommander, parce qu'il provoque très facilement de l'érythème (Cartaz). Prenez garde surtout de ne pas doser le salol [qui, abstraction faite de son action antiseptique et *anthelmintique* (Barberini), est chaleureusement préconisé comme antithermique et analgésique, dans le traitement des *rhumatismes*, de *l'arthrite*, de la *phtisie pulmonaire*, de la *chorée*, du *diabète*], comme si vous aviez affaire à un salicylate ou à de l'acide salicylique. Le danger menace du côté du phénol, et si l'on ne veut pas soumettre le malade à l'action de doses de phénol beaucoup plus fortes qu'on ne permet pour le phénol lui-même en usage interne, on doit se borner à prescrire à l'intérieur 200 mgr. de salol par prise et 1 à 2 gr. par jour [1]). Relevons enfin les faits, que, d'après Farjans, le salol tribromé est decomposé dans l'organisme vivant en phénol tribromé et en acide salicylique (particularité, qui intéresse le physiologiste plus que le praticien), et que Nencki et v. Heyden ont cherché à introduire dans la pratique les xylénol-salols, les salicylates de phénol-xylénolisé.

II. Bétol, Alphol. Le bétol et l'alphol (naphtalol, salinaphtol, naphtolsalol) méritent-ils plus de confiance que le salol? Ce sont des esters naphtol-salicyliques et leur second élément constituant, le naphtol, est moins toxique que le phénol. Ces corps, dont le premier fut recommandé en 1887 par Kobert, sous le nom de naphtalol ou naphtolsalol, appelé *bétol* par Sahli, parce qu'il est formé de naphtol β, tandis que l'autre, *l'alphol*, est formé de naphthol α, se laissent moins facilement scinder que le salol. Ils n'occupent de loin pas dans la littérature moderne, quant à leurs inconvénients et leur toxicité, une page aussi noire que le salol. Est-ce parce qu'ils sont réellement moins nuisibles ou parce qu'ils sont beaucoup plus rarement utilisés? Certes la dernière raison entre en ligne de compte, et je ne m'en plaindrai pas, parceque, à mon avis, l'acide salicylique et ses sels aussi bien que la naphtaline, pris isolément, peuvent donner des effets thérapeutiques identiques.

---

[1]) On prescrit bien souvent de plus fortes doses sans inconvénient! Il est probable que dans ces conditions une grande proportion de salol ne se décompose pas et quitte l'organisme avec les matières fécales. L'on peut dans certains cas trouver même des concréments de salol dans les intestins (Girode). Mais là où les sucs pancréatique et intestinal sont sécrétés en abondance et où toutes les conditions d'absorption des produits de scindage du salol sont bien remplies, on expose l'individu aux dangers de l'empoisonnement phéniqué. Et comme on ne sait jamais d'avance jusqu'à quel point ces conditions se trouvent réalisées, on peut a priori rejeter les fortes doses.

III. CRÉSALOL. L'on n'est nullement fixé sur la valeur thérapeutique du crésalol, ester paracrésol-salicylique ou paracrésolsalol (il existe évidemment aussi des esters ortho- et métacrésolsalicyliques). Ce médicament a été recommandé par NENCKI notamment pour la désinfection intestinale dans le *choléra*. Pour autant que nous ayons pu nous renseigner, le patronage de NENCKI et les observations de NEISSE n'ont pu servir à le faire prescrire par les praticiens.

Dans les dernières anneés on s'est efforcé à trouver des *esters salicyliques inoffensifs*, qui mettent l'estomac à l'abri de l'action délétère de l'acide salicylique sans posséder l'action physiologique énergique du salol, du bétol et du crésalol, et ne sauraient inspirer la crainte de faire un plus grand dommage que celui produit par l'acide salicylique lui-même. Ces nouveaux esters inoffensifs sont le salophène, le salacétol, le salithymol.

IV. Le SALOPHÈNE renferme l'acide salicylique combiné à l'acétylparaamidophénol. Or, SIEBEL a démontré que l'acétylparaamidophénol, dont la phénacétine est l'ester éthylique, même à doses de 4—5 gr., n'influence guère le lapin et provoque à peine chez le chien quelques légers troubles. L'action toxique du *salophène* dépendrait donc exclusivement, selon SIEBEL, de l'acide salicylique qu'il abandonne sous l'influence du suc alcalin intestinal; et ce remède, dépourvu d'odeur et de saveur, n'agirait que comme de l'acide salicylique, mais avec cette différence qu'en cas d'administration interne l'effet local de l'acide salicylique ne se produit pas au niveau de l'estomac, mais seulement au niveau du canal intestinal, et que l'action résorptive de l'acide salicylique a lieu tout lentement, au fur et à mesure que le salophène est décomposé.

Cependant la preuve péremptoire de la décomposition du salophène dans l'organisme vivant semble encore faire défaut. HITSCHMANN du moins trouva des cristaux de salophène inaltéré sur la peau, dans la sueur, après son administration à l'intérieur, et ce fait est en contradiction directe avec l'hypothèse, qui admet que ce médicament soit un ester scindable comme le salol.

Le salophène semble s'être montré un bon remède. Plusieurs auteurs vantent ses propriétés antirhumatismales et analgésiques, tant chez les adultes que dans la pratique infantile. On ne le semble plus employer comme antiseptique.

V. Le SALACÉTOL $C_6H_4\langle{OH \atop COO.CH_2.CO.CH_3}$, découvert par FRITSCH, se décompose, selon BOURGET et BARBEY, dans l'intestin grêle en acide salicylique et en acétol, qui à son tour devient de l'acétone. Ce médicament semble représenter un ester salicylique excessivement peu toxique, doué d'un pouvoir antiseptique assez remar-

quable (RICHETTE), qui donne de bons résultats thérapeutiques dans le traitement des diarrhées cholériformes, et dans tous les cas qui se prêtent à la médication salicylique.

VI. Le salithymol $C_6H_4\begin{matrix}/OH\\ \backslash COO.C_{10}H_{13}O\end{matrix}$ a été recommandé très récemment par KROLLO. C'est évidemment un ester salicylique qui mérite d'être étudié d'une manière exacte, vu la toxicité insignifiante du thymol (p. 34). Sans faire de l'opposition contre l'emploi thérapeutique de ces esters salicyliques, je n'ai jusqu'ici pu gagner la conviction que, tant au point de vue de l'action générale que locale, il faut les préférer à l'acide salicylique et à ses sels, administrés à petites doses répétées.

A côté des esters salicyliques il faut nommer les ESTERS BENZOÏQUES.

I. LE BENZOSOL (ester gaïacol-benzoïque) représente, de même que l'ester gaïacol-carbonique, un ester composé qui, pris à l'intérieur, doit développer l'effet thérapeutique du gaïacol. SAHLI, voulant connaître plus à fond le mode d'action du gaïacol dans la phtisie, essaya le benzosol dans cette maladie, mais ne put relever aucun effet avantageux. Il estime que le benzosol, pas plus que le carbonate de gaïacol, ne saurait remplacer le gaïacol et la créosote, qui doivent leur effet dans la phtisie à leur action irritante. Mais d'autres auteurs n'ont pas renoncé à la prescription de ces médicaments, malgré ces résultats défavorables. WALZEN, DRONKE et HUGHES eurent de meilleurs succès et dans ces derniers temps le benzosol n'a pas été seulement recommandé sous forme de pastilles, dosant 500 mgr. de médicament, contre la phtisie; mais aussi contre le diabète (PIATOWSKI, LINS). Nous regardons cependant provisoirement le benzosol comme un remède superflu et dangereux; dans un cas, relaté par v. JAKSCH, son emploi a amené la mort.

II. BENZONAPHTOL. Le benzoate de β-naphtol fut introduit en thérapeutique par BERLIOZ et GRÜN, à cause de sa valeur comme désinfectant intestinal et de sa faible toxicité. Totalement insoluble dans le suc gastrique, il serait décomposé au niveau de l'intestin en acide benzoïque et en naphtol. L'acide benzoïque s'éliminerait sous forme d'acide hippurique et l'usage du benzonaphtol augmenterait la diurèse. Les observations publiées jusqu'ici permettent la conclusion qu'il est supporté, à dose de 5 gr. par jour, sans le moindre inconvénient; mais tandisque GILBERT, LE GENDRE, EWALD ne disent que du bien de ce nouvel antiseptique intestinal, KÜHN n'hésite pas à le nommer un médicament sans valeur, auquel on ne peut pas se fier.

Pour en finir avec les esters antiseptiques, je vous nomme encore le *benzopara-crésol*, préparé par PETIT, et les esters oléïques du gaïacol (et de la créosote), *l'oléo-gaïacol* et *l'oléo-créosote*.

Groupe D. ACÉTONES. Les praticiens n'ont pas ajouté jusqu'ici grande foi à leur valeur. D'abord il n'est nullement prouvé que toutes les acétones se décomposent dans l'organisme en leurs éléments constituants. Tout ce que, par exemple, nous savons de l'acétone diméthylique, par les études sur l'acétonémie et l'acétonurie, plaide plutôt contre la décomposition de cette substance dans l'organisme animal qu'en faveur d'elle. L'acétone représente en effet elle-même un produit de décomposition de l'acide pseudo-oxybutyrique et de l'acide diacétique et il n'existe pas la moindre preuve du fait que l'acétone céderait au sein de l'organisme son radical méthylique. Nous savons en outre que l'acétophénone ou hypnone, une acétone aromatique (= phénylméthylacétone), ne se décompose pas en phénol et en méthyle, mais que la combinaison totale s'oxyde, donne du CO_2 et de l'acide benzoïque. Ce dernier se combine avec le glycocolle pour former de l'acide hippurique et s'éliminer comme tel par les urines.

Les acétones d'ailleurs n'ont fourni que de maigres résultats thérapeutiques. Et ceci s'applique non seulement à *l'acétone résorcine-salicylique*, qui ne se transforme que très partiellement en acide salicylique et résorcine et dont une grande partie s'élimine sans se décomposer, mais aussi à l'acétone phénol-salicylique et au *salautol* (l'acétone salicylique elle-même). Ce sont toutes des substances, sur lesquelles il est le plus prudent de garder le silence.

Groupe E. Le dernier groupe des antiseptiques organiques renferme les *substances azotées*. Nous ne faisons pas mention ici de celles qui, comme la plupart des alcaloïdes, sont prescrites en général par le médecin dans des buts tout à fait différents. Nous en parlerons plus tard, et nous ferons pour elles, ce que nous avons fait pour le salophène, qui de par sa nature d'ester a sa place la plus naturelle à côté du salol, etc., mais qui à la rigueur pourrait avoir été rangé dans le groupe, dont nous nous occupons actuellement. Je ne vous entretiendrai donc ici que de la *pyoctanine*, du *sulfaminol* et des *rhodanates*.

PYOCTANINES. Devons-nous voir dans ce mélange de couleurs d'aniline, inodores et non toxiques, un remède temporairement à la mode ou bien les pyoctanines nous fournissent-elles certaines promesses pour l'avenir? On avait fondé sur leur administration de grandes espérances. Si DUJARDIN-BEAUMETZ avait prédit que les dérivés amidés de la série aromatique se caractériseraient à titre principal par une action antithermique, il existait aussi de sérieux motifs pour attribuer aux substances de ce groupe et notamment aux couleurs d'aniline un pouvoir antiseptique. PENZOLDT vit avec raison une relation entre les propriétés d'affi-

nité chimique, auxquelles on a recours pour colorer les bactéries dans le but du diagnostic, et le pouvoir bactéricide de ces matières colorantes. Il engagea BECKH à instituer à ce sujet une série d'expériences et celles-ci eurent un résultat on ne peut plus satisfaisant. PENZOLDT se proposa donc d'utiliser ces matières colorantes dans la pratique antiseptique, mais ce fut STILLING qui prit les devants dans l'application de l'idée. Il rappela le fait que BILLROTH avait un jour caractérisé les substances qui colorent les microbes comme l'idéal d'agents antiseptiques, recherchant et tuant leur bactéries spécifiques, tout en laissant les tissus intacts. STILLING appela donc la substance colorante, qui se prêtait ainsi à l'usage antiseptique, du nom de pyoctanine (πυον = pus, et κτεινω = tuer, donc tuant le pus). Il décrivit la *pyoctanine jaune* (auramine) comme un agent facilement soluble et diffusible, qui, tout en ne possédant pas une puissance bactéricide énergique, n'en présenterait pas moins de grands avantages au point de vue pratique; puis la *pyoctanine blanche* (le chlorhydrate d'hexaméthylpararosaniline) et la *pyoctanine éthylique* (le chlorhydrate d'hexaéthylpararosaniline), appartenant toutes deux au groupe du violet de méthyle. LIEBREICH fit remarquer qu'on se trompait en voulant voir dans la pyoctanine jaune ou bleue des composés toujours identiques; que la pyoctynine appliquée en médecine: *pyoctaninum coeruleum* ou *violet de méthyle*, au contraire, représente toujours un mélange de quantités très variables de chlorhydrates de pentaméthylpararosaniline et de hexaméthylpararosaniline et que même la meilleure usine de produits chimiques (MERCK) ne peut répondre de la constance de cette composition. Malgré ces critiques, l'application de la *pyoctanine bleue* dans le traitement antiseptique des plaies ne s'est pas fait attendre. A l'heure actuelle la littérature nous offre une multitude d'observations sur l'effet thérapeutique de cette substance, d'où il faut conclure, si l'on procède avec toute l'impartialité voulue, que le remède n'a pas répondu à l'attente des médecins. Aux éloges de STILLING, PETERSEN, WANSCHER, CHOLEWA, qui expérimentèrent la pyoctanine en chirurgie et en ophtalmiatrie, on peut opposer les appréciations peu élogieuses quant à sa valeur thérapeutique de GRAEFE, TROJE, KRAUS, NEUPERT, CONDAMINI, BELLOTI et plusieurs autres, dont quelques-uns signalent même son action irritante. BILLROTH lui-même, qui antérieurement déjà avait expérimenté avec des substances semblables, c'est-à-dire avec des substances dont l'emploi en histologie avait démontré l'affinité vis-à-vis des microbes et des tissus (chlorure d'or, nitrate d'argent, acide chromique) dut reconnaître que les résultats du traitement par les matières colorantes, les résultats de la thérapie tinctorielle ou de la chromothérapie l'avaient désillusionné. Qu'il suffise de dire que le violet de mé-

thyle s'emploie en solution à 1—2 °/₀ ou en solutions très diluées, ou sous forme de crayons, ou enfin en injection intraparenchymateuse dans les tumeurs, et que l'opinion de MOSETIG-MOORHOFF, selon laquelle l'injection de cette pyoctanine serait capable d'amener la guérison de néoplasmes cancéreux, ne s'est pas jusqu'ici vérifiée (GRÜN, MEYER, TESSARI, HELLAT, etc.). Dès lors il est fort douteux que le conseil de OEFELE, de la donner à l'intérieur dans le carcinome pylorique, trouve des adhérents. Signalons encore l'emploi thérapeutique de la pyoctanine bleue dans le traitement du *choléra*, tant à l'intérieur qu'en injections rectales (NEUFELD) et dans celui de la blennorrhagie (POSSELT) et du ptyalisme.

Je ne puis abandonner cette question sans appeler votre attention sur le côté séduisant de cette chromothérapie, considérée à un point de vue purement théorique. Les considérations, qui ont conduit GUTTMANN et EHRLICH, EHRLICH et LIPPMANN, à l'administration interne de 100—600 mgr. du *bleu de méthylène* pour combattre chez l'homme la douleur et la malaria, avaient pour point de départ la coloration diffuse de la myéline avec dépôt de granulations bleues dans les cylindre-axes, la coloration de la plasmodie malarique par le bleu de méthylène. Les bons résultats qu'ils ont obtenus, en tant que le bleu de méthylène (le chlorhydrate de tetraméthylthionine $C_{16} H_{23} N_3 S Cl$) s'est montré un antimalarique et un analgésique de confiance, pourraient amener l'impression que la cause de la chromothérapie est gagnée. Beaucoup s'en faut à mon avis. Les processus moléculaires intracellulaires nous sont encore si peu connus, que nous n'avons à attendre que des désillusions, si nous déduisons d'observations histologiques et microchimiques des conclusions quant aux effets thérapeutiques des substances colorantes, qui ont servi dans la technique microscopique à différencier les tissus. L'idée, qui a donné naissance à la thérapeutique tinctorielle, n'est certes pas erronée. Mais il n'y a que l'observation clinique qui puisse nous renseigner les cas où elle pourra recevoir une application pratique. Elle semble avoir consacré l'emploi du bleu de méthylène comme *antiseptique* dans le traitement local de la *diphtérie* (KASEM-BECK, ROSE), et en gynécologie dans le traitement de la *vaginite blennorrhagique* et du *prurit vulvaire* (d'AULNAY, MADDEN), mais elle nous avertit en même temps que l'emploi thérapeutique de cette substance peut provoquer des symptômes d'intoxication (DRZEWIECKI), et fait colorer l'urine en bleu. Elle n'a eu à noter aucun succès de l'application de *l'hématoxyline* (COMBEMALE), et c'est d'un autre côté grâce à elle qu'un ancien remède, la baie de *myrtille* (vaccinium myrtillus), qu'on employait déjà au siècle passé comme remède astringent et réfrigérant, surtout dans le scorbut, vient de rentrer dans le domaine des

applications thérapeutiques. Dans certains états morbides, la *leucoplasie buccale* par exemple, elle rend des services remarquables (WINTERNITZ, PEL) et qui semblent être en rapport avec son pouvoir colorant. Puis elle n'a pas seulement été recommandée dans le traitement des *angines* et des *blennorrhagies*, mais aussi comme un remède efficace contre *l'eczéma* (WINTERNITZ). Il est possible qu'un jour *l'indigo*, aujourd'hui complètement abandonné, revienne en honneur et que la chromothérapie nous explique l'efficacité de l'amidon bleui, de ce remède populaire dans notre pays et dans les Indes Orientales Anglaises (TARAK NATH GOOSE), qui jouit autrefois d'une si grande réputation dans le traitement antiphlogistique de l'érysipèle cutané, de l'érythème, des ulcérations, etc...

Toutefois les avis sur la valeur thérapeutique des pyoctanines sont tellement peu concluants, qu'on ne peut en vouloir à HUSEMANN de traiter leur importance d'éphémère.

Et le *sulfaminol?* Depuis que l'on connaît les services thérapeutiques éminents rendus par l'iodoforme, on a mis au jour une foule de succédanés de ce corps, des produits de substitution iodée de substances organiques, ou des préparations qui, sans avoir aucune parenté chimique avec l'iodoforme, rappellent ce dernier par leurs propriétés physiques: emploi sous la forme pulvérulente, insolubilité dans l'eau, couleur jaune. C'est parmi ces derniers succédanés que figure la *thiooxydiphénylamine* ou sulfaminol, une substance jaune, pulvérulente, insoluble, qui paraît être dépourvue de toxicité et qui serait décomposée dans l'organisme en dérivés phénoliques et sulfates éthérés (KOBERT). WOJTASSEK de son côté prétend que ce corps ne se décompose pas et se conduit comme un élément totalement étranger à l'organisme. Je n'ai pas besoin vous dire au sujet de ce nouvel antiseptique: „guarda e passa", car il est déjà presque tout à fait oublié.

Tout dernièrement EDINGER et MULLER ont beaucoup vanté les rhodanates de chinoline. Le rhodanate de chinoline $C_9 H_7 N \langle {H \atop S\,CN}$, le benzoylrhodanate de chinoline $C_9 H_7 N \langle {CH_2 C_6 H_5 \atop S\,CN}$, le méthylrhodanate d'oxychinoline $O. HO. C_9 H_7 N \langle {CH_3 \atop S\,CN}$ se sont montrés des bactéricides excellents dans leur expériences, et étant peu solubles et très peu toxiques, ils méritent certainement l'attention des praticiens.

VINGT-CINQUIÈME CONFERENCE.

Antizymotiques. Désinfectants. Désodorisants.

But et division des désinfectants.

1. *Médicaments agissant par oxydation directe:* I. Oxygène, son usage comme hématique, comme désinfectant. II. *Ozone.* Incertitudes concernant sa constitution. Influence sur les tissus vivants. Traitement par l'ozone. Eau ozonisée. III. *Peroxyde d'hydrogène.* Propriétés antiseptiques et désinfectantes; décomposition facile avec cession d'oxygène sous la forme gazeuse. Usage thérapeutique. IV. *Permanganate de potasse.* Discussion quant à son importance; son emploi comme hématique; son emploi contre les morsures de serpent, contre l'intoxication par le phosphore. Son usage comme désinfectant.

2. Médicaments agissant par oxydation indirecte. I. *Chlore*, eau chlorée. Son emploi à l'intérieur et à l'extérieur. La solution de chlore. Usage thérapeutique. *Chlorure de chaux.* Son emploi dans la pratique de la désinfection. II. *Iode.* Propriétés oxydantes. Combinaisons organiques d'iode. *Iodoforme.* Son histoire. Influence de l'iodoforme sur les microbes. Décomposition à l'intérieur de l'organisme animal. Transformation en iodures alcalins. Conditions requises pour la décomposition: présence de graisses. influence de la lumière; présence de l'albumine. Albumine iodée comme combinaison instable, substance problématique. Explication des résultats obtenus par BOEHM et d'autres. Que donne, outre l'iode, l'iodoforme par décomposition? Action de l'iodoforme dépendant 1°. des propriétés chimiques de l'iode mis en liberté, 2°. des propriétés physiques de la substance elle-même. *Empoisonnement par l'iodoforme.* Symptômes, explication vraisemblable. Influence de l'iodoforme sur les reins. Explication de la plus grande fréquence de l'intoxication chez les vieillards. Production et traitement de l'intoxication iodoformée après usage externe. Importance du bicarbonate sodique comme contrepoison. Emploi thérapeutique de l'iodoforme. Différents modes d'administration.

Messieurs. Après avoir passé en revue le groupe des antiseptiques, nous allons nous occuper de celui des désinfectants. Désinfecter, c. a. d. enlever tout ce qui est en rapport avec l'infection, l'agent infectieux, aussi bien que les produits à odeur fétide de la putréfaction, voilà le but de leur emploi. Les désinfectants doivent donc posséder le pouvoir non seulement de rendre inactifs, de détruire les ferments organisés et inorganisés, de tuer les bactéries et leurs spores, mais ils doivent en outre posséder les propriétés

de faire naître certains processus chimiques ou physiques, dont le résultat final est de désodoriser, de rendre inodore. Nous divisons ces médicaments, en nous basant sur le mode de leur action, en trois classes, à savoir:

1°. ceux qui fournissent de l'oxygène d'une façon directe, c.-à-d. les oxydants directs;

2°. ceux qui libèrent de l'oxygène d'une manière indirecte, c.-à-d. les oxydants indirects; et

3°. les désodorisants empiriques ou médicaments qui enlèvent les odeurs notamment par des propriétés physiques, par leur pouvoir de condenser ou d'absorber.

1°. *Oxydants directs.*

I. Oxygène. C'est surtout au moyen de l'oxydation que les produits de la putréfaction sont transformés en combinaisons inodores. Mais pour que cette oxydation aît lieu, il faut que l'oxygène entre en combinaison chimique avec les substances putrides et les résidus putréfactifs; il ne suffit pas que l'oxygène atmosphérique passe seulement sur les endroits infectés de l'organisme. Si un large accès d'air frais dans les salles de malades, parvenant jusqu'à ces derniers eux-mêmes, si une ventilation active, surabondante, contribuent sérieusement à prévenir l'infection et à opérer la désinfection, il faut l'attribuer à ce fait que les produits volatils et gazeux de la putréfaction et les agents infectieux sont soumis dans ce bain d'air à un degré de division et de dilution tel que les chances d'infection en sont notablement diminuées et que les mauvaises odeurs sont balayées par les courants qui s'établissent. Mais nous nous mouvons ici involontairement sur un terrain qui n'est pas le nôtre, le terrain de l'hygiène. Qu'il nous suffise donc de dire que l'oxygène comme tel, que nous rencontrerons encore plus tard parmi les reconstituants du sang, ne s'emploie plus au lit du malade dans un but de désinfection et que les *bains locaux d'oxygène*, recommandés jadis, tant dans le traitement de la lèpre que dans celui de la gangrène symétrique, sont presque entièrement tombés dans l'oubli. D'un autre côté les grandes espérances que l'on avait fondées sur l'emploi des *inhalations d'oxygène pur dans les maladies infectieuses*, depuis la connaissance du fait, qu'un apport surabondant d'oxygène tue à forfait les microorganismes anaërobies, se sont montrées illusoires au point de vue théorique et pratique. Le sang en effet — il est à peine besoin, Messieurs, de vous le dire — ne prend de l'oxygène qu'on lui présente qu'autant que l'hémoglobine est capable d'en fixer chimiquement. En outre les processus d'oxydation se passent presque exclusivement dans les tissus et cela, si non totalement au moins en grande partie, grâce aux ferments spécifiques qui y sont renfermés (Jaquet, Nasse). Il n'y aura donc

personne à s'étonner que FELTZ et RITTER virent succomber des souris septicémiques, malgré leur séjour dans une atmosphère d'oxygène pur. Elle succombèrent aussi rapidement et même plus rapidement que les animaux de contrôle, et du reste, ni dans la malaria, ni dans la fièvre typhoïde, ni dans le choléra, l'inhalation d'oxygène n'a donné des résultats.

II. OZONE. Ce que nous avons dit de l'oxygène peut aussi s'appliquer à son état allotropique: l'ozone. Il est entendu que je ne parle ici que de l'usage de *l'ozone* comme moyen *désinfectant*, et pas comme hématique, emploi que nous aurons à traiter plus tard. Il nous faut d'abord mettre en lumière les nombreuses illusions qu'a provoquées la soi-disant ozonothérapie. Si vous ne faites que consulter les titres des nombreuses communications sur le rôle de l'ozone dans l'oxydation, sur le rapport entre les maladies et les quantités d'ozone dans l'atmosphère, vous ne pourriez laisser de croire que les connaissances acquises sur ce terrain sont déjà assez respectables. Mais si par contre des chimistes distingués vous donnent la preuve péremptoire que même dans des combustions très vives l'ozone ne se produit que très rarement, que sa présence dans l'air atmosphérique n'est nullement démontrée (ILOSVA), que même l'ozone, obtenue à l'aide des procédés techniques les plus récents d'électrisation de l'air atmosphérique, n'est jamais libre de produits toxiques provenant de l'oxydation de l'azote: l'acide nitreux et l'acide nitrique (LARAT et GAUTIER), vous gagnez la conviction qu'on ne connaît pour ainsi dire encore rien de certain relativement à l'ozone même et que tous les avantages et désavantages, attribués à l'emploi de l'ozone, n'ont peut-être rien à voir avec ce dernier corps, et peuvent vraisemblablement être mis exclusivement à charge des vapeurs d'acide nitrique et nitreux. Certes la thérapeutique se soucie peu de la pureté chimique des médicaments; elle est trop pratique pour être difficile, et elle a obtenu plus d'une fois des résultats avec des substances, dont elle ignorait totalement la constitution. Mais ici elle n'a pas à enregistrer des résultats, dont elle peut se glorifier; malgré ses propriétés antiseptiques, désinfectantes, bactéricides, au degré de dilution où les organes respiratoires peuvent la supporter, l'ozone n'est plus du tout antiseptique. Si d'ailleurs elle s'introduit dans le sang, elle n'y persiste pas comme telle. De plus, l'ozone semble constituer vis-à-vis des tissus organiques (globules sanguins, épithéliums vibratiles, spermatozoïdes) un agent destructeur de la vie (ABRAHAMSZ) et SCHULZ, en faisant journellement inhaler pendant quelques heures de l'ozone à des mammifères, a vu se produire chez eux une *intoxication chronique*, qui se terminait toujours fatalement, et dont les symptômes

rappèlent à mon avis, sous plus d'un rapport, les symptômes d'une intoxication par des acides (nitrique et nitreux). Provisoirement nous croyons donc devoir dénier à l'ozone toute valeur thérapeutique dans le traitement des maladies infectieuses, nous réservant de reparler plus loin de l'ozonothérapie antituberculeuse. Si je ne fais pas grand cas de l'ozone, c'est peut-etre aussi un peu en souvenir de l'ozonomanie, qui regna, il y a presque 25 ans, lorsque Lender, après avoir érigé une fabrique d'ozone à Berlin, expédia son eau ozonisée dans toutes les contrées de l'univers, en promettant, dans ses nombreux articles de journal, monts et merveilles de l'effet thérapeutique de cette substance. Cette fureur se calma aussitôt qu'on eut pu se convaincre que son eau ozonisée n'était que de l'eau sans ozone et que son ozone n'avait rien à voir avec cette substance. Actuellement l'ozone n'est pas encore totalement oubliée par les médecins; je n'en veux pour preuves que l'avertissement de l'auteur des „Neue Arzneimittel" (Vienne, 1891), qui donne le signalement suivant de l'eau ozonisée: „Ozonwasser (eau ozonisée) ist nichts als eine 1°/₀ kaliumpermanganatlösung" (n'est rien qu'une solution 1°/₀ de permanganate de potasse), et la vogue, dont jouissent aux États-unis les préparations soidisant d'ozone: l'aquozone, la biozone, la pyozone etc., qui ne sont que des solutions de peroxyde d'hydrogène (Thompson).

III. Le peroxyde d'hydrogène, H_2O_2, l'eau oxygénée, est certes un oxydant direct. Il est en outre un des moyen antiputrides les plus énergiques que nous connaissions. Dans la proportion de 0,05 par litre d'eau (1: 200.000) il empêche la putréfaction du bouillon neutre, alors que pour le sublimé il faut une concentration de 1: 143.000, de 1: 125.000 pour le nitrate d'argent (Miquel). A la concentration de 1: 1000 il tue les microbes et les spores du choléra, de la fièvre typhoïde, etc... (Altehoefer). Au contact du protoplasme vivant il est décomposé complètement en eau et oxygène, et l'énergie de cette décomposition est telle, que dans le globule rouge le stroma protège jusqu'à un certain degré l'hémoglobine contre la transformation en méthémoglobine (Bergengruen). Mais la mise en liberté de l'oxygène, sous forme de fines et de grosses bulles, est cause qu'en cas d'injection intraveineuse de peroxyde d'hydrogène (on employait de solutions à 10°/₀ en volume, c.-à-d. des solutions qui par décomposition fournissaient 10 volumes pour cent d'oxygène) l'animal succombe par suite d'embolie gazeuse. Les bulles de gaz oxygène se développent d'ailleurs partout sur des parties situées superficiellement, où le peroxyde d'hydrogène entre en contact avec le protoplasme. En l'appliquant sur des plaies, sur des surfaces ulcérées, on voit donc [illegible]

lopper trois différents effets à la fois: une action excitante mécanique déterminée par le développement des bulles gazeuses, une action oxydante due à l'oxygène à l'état naissant, et une action bactéricide. Des chirurgiens français et anglais, des oculistes, des auristes tiennent l'eau oxygénée en grand honneur comme agent désinfectant. MANASSËIN, en 1890, n'hésita pas à mettre les avantages du peroxyde d'hydrogène au-dessus de ceux du sublimé et en vanta la valeur dans le traitement de toutes les *affections syphilitiques et vénériennes externes*. NOBLE, en 1891, le recommanda vivement comme le moyen le plus pratique dans toute antisepsie externe, et GOLOSIN le préconisa en ophtalmiatrie. Enfin DITTEL rechercha des effets thérapeutiques par les injections d'eau oxygénée dans les tumeurs malignes.

Quant à moi, je n'en doute pas, le peroxyde d'hydrogène, dont on varie la concentration des solutions d'après le but à atteindre (en ophtalmiatrie on emploie la solution 2 °/₀ en volume, et en chirurgie la solution 6—8 °/₀) mérite une attention plus grande que celle qu'on semble lui accorder aujourd'hui. D'ailleurs les bons résultats, obtenus par WILLIAMS et STUVER dans le traitement local de la diphtérie, des pharyngites membraneuses (solutions de $7\frac{1}{2}$ °/₀ en volume), des blennorrhagies et des ulcères, les recommandations du peroxyde d'hydrogène contre la pneumonie (GREENE), la phtisie (GABRILOVICZ), l'intoxication par l'oxyde de carbone (SPICA et MENEGAZZI), et les troubles de la digestion (IAKOVLEFF), ainsi que l'observation de NEUDÖRFER à propos de son action hémostatique prouvent assez que je ne suis pas le seul à considérer l'eau oxygénée comme un remède de confiance.

C'est ici le lieu de faire remarquer qu'on débite sous le nom de *salactol* un mélange antiseptique et désinfectant, composé de peroxyde d'hydrogène, de salicylate et de lactate de soude, qui n'a rien de commun avec le *salacétol* (p. 368) et le *salautol* (p. 370).

IV. PERMANGANATE DE POTASSE. Le seul représentant des désinfectants, agissant par oxydation directe, que l'on trouve dans notre pharmacopée, est le permanganate de potasse. Vous vous rappellerez par vos connaissances de chimie analytique, où la solution caméléon trouve un emploi si fréquent, la facilité avec laquelle le permanganate cède de l'oxygène, la rapidité avec laquelle il agit comme oxydant. Lorsque le Dr. RUTGERS, il y a quelques années, dans son agenda médical, l'appela un remède insignifiant et qu'il l'accusa de ne pas même enlever l'odeur attachée aux mains après des autopsies, ce fut à juste titre que le prof. GUYE prit fait et cause pour le permanganate de potasse. *Caustique*, *astringent*, *excitant* de par ses propriétés de sel métallique, il rend de grands services, de par

son pouvoir *oxydant* et *désodorisant*, dans le traitement de *l'ozène*, de *l'angine diphtérique* et en général de toutes les *plaies* et *surfaces gangréneuses* et *fétides*. Ce fait a été depuis longtemps mis en lumière par DEMARQUAY. D'après les expériences de MIQUEL, il semblerait néanmoins posséder un faible pouvoir bactéricide. Là où il s'agit d'empêcher la putréfaction, il semble de loin inférieur au sublimé et à l'acide salicylique et possède une valeur qui se rapproche de celle du phénol.

Comme les sels de manganèse existent, quoiqu'en très faibles proportions, dans le sang à côté des combinaisons du fer, nous aurons encore une fois à reprendre l'étude du permanganate, quand nous parlerons des hématiques. Mais ici, où il s'agit principalement de la facilité avec laquelle il cède de l'oxygène, il nous faut appeler l'attention sur deux séries d'empoisonnements extrêmement graves, contre lesquels on le prescrit tout juste à cause de cette propriété. La premier genre d'empoisonnements est celui déterminé par la *morsure des serpents*. LACERDA crut avoir trouvé dans le permanganate de potasse, sinon le remède antagoniste, du moins l'antidote le plus fidèle contre le venin de serpent. Déjà VULPIAN mit en doute la justesse de ces faits et les expériences de COUTY et LACERDA, dans lesquelles ces auteurs ne purent constater absolument aucune différence dans l'action toxique ou mortelle, que le venin fût introduit dans le sang des animaux soit seul, soit simultanément avec le permanganate, prouvent à l'évidence que les conceptions primitives de LACERDA furent erronées. Notez bien que je dis les conceptions de LACERDA et non les faits observés par lui. En effet d'autres auteurs ont confirmé l'effet avantageux de *l'injection sous-cutanée de permanganate de potasse dans le voisinage de la plaie par morsure de serpent*. Or, on semble pouvoir admettre que le sel manganique agit en l'occurence comme moyen caustique et oxydant, coagule l'albumine du venin, et, s'il n'empêche pas la résorption du poison par le sang, rend celle-ci en tout cas notablement plus difficile. Grâce aux recherches laborieuses et récentes de FRASER nous possédons aujourd'hui contre ce vénin violent un antitoxique, plus efficace que le permanganate de potasse, dans le sérum des animaux immunisés et des serpents eux-mêmes.

La seconde série d'*empoisonnements* est représentée par les empoisonnements dus au *phosphore*, au *cyanogène* et aux *alcaloïdes*. D'après BOKAI, le permanganate de potasse oxyderait le phosphore présent dans l'estomac en acide orthophosphorique, et, d'après KOSSA, MOORE e. a., il agirait dans le même sens sur les autres poisons, qu'il transformerait en des substances presque inoffensives. Nous verrons plus tard que cette action antidotique du permanganate est encore plus ou moins problématique.

On en emploie, comme *désinfectant à l'usage externe*, une solution de $^1/_4$ à $1^0/_0$; pour injection hypodermique une solution $^1/_2$ à $1^0/_0$, et enfin pour l'usage interne des prises de 30—125 mgr. et une dose journalière de 600 mgr. (On le donne en pilules préparées au moyen de bol blanc ou de silicate de potasse et de talc, d'après VINCENS). Il va de soi que pour la préparation des solutions l'on ne prendra pas de l'eau commune, celle-ci renfermant des matières organiques, auxquelles le sel cède aussitôt son oxygène; l'on n'utilisera que de l'eau distillée.

2. OXYDANTS INDIRECTS.

Ce groupe est formé par les corps halogènes, dont vous savez par la chimie qu'ils enlèvent l'hydrogène à l'eau en mettant l'oxygène en liberté. Il est évident que ces agents chimiques énergiques peuvent faire naître des processus d'oxydation, entraînant la destruction de ferments organisés et non organisés. Ce fait est connu déjà depuis très longtemps, mais l'action intense des halogènes sur les tissus organiques fait qu'on ne peut les utiliser chez l'homme qu'en solution très diluée ou en quantité infinitésimale ou enfin sous une forme tout à fait spéciale.

I. CHLORE. *Solution de chlore.* Depuis la découverte du chlore à la fin du siècle dernier (par HALLÉ et FOURCROY) tout le monde s'accorde à reconnaître son fort *pouvoir de désinfection.* On avait, il est vrai, compris aussitôt que le gaz lui-même, à cause de ses propriétés fortement irritantes, si funestes à la fonction respiratoire, ne pouvait se prêter à l'emploi thérapeutique; mais il suffirait, pensait-on, d'enlever ces propriétés irritantes, d'employer au lieu de chlore pur de l'eau de chlore pour avoir à sa disposition un remède, capable de détruire tous les miasmes, tous les contages. Aussi, au début de ce siècle, qu'il s'agissait du typhus, du choléra, de la variole, ou de plaies fétides, putrides, dans tous les pays de l'Europe indifféremment, on se servait de l'eau de chlore, partout où il fallait empêcher la propagation de maladies contagieuses ou prémunir un individu contre les dangers d'une infection, qui menaçait de l'envahir.

Lorsque, comme candidat en médecine, je suivais à l'Athénée d'Amsterdam les cliniques médicales et chirurgicales de l'hôpital central, la réputation de l'eau de chlore comme moyen désinfectant commençait déjà à baisser sensiblement, mais elle n'était pas encore totalement éclipsée. Mes professeurs TILANUS, SURINGAR, VAN GEUNS, prescrivaient l'eau de chlore en usage interne et externe dans les maladies contagieuses et miasmatiques, la gangrène d'hôpital, la fièvre puerpérale. Mais aujourd'hui les principes de l'infection sont beaucoup plus nettement définis, les avantages qu'on

peut retirer de la désinfection sont beaucoup mieux connus, les applications des désinfectants et des antiseptiques sont devenues beaucoup plus étendues qu'on n'aurait pu se le représenter il y a 30, 40 ans, et, malgré cela, le chlore et l'eau de chlore sont presque totalement oubliés. Ne sont-ils donc pas des moyens aussi énergiques qu'on ne l'avait cru jadis? Les a-t-on mis dans la balance et trouvés trop légers? Pas le moins du monde. Leur pouvoir de *détruire des spores*, des *bactéries*, de *neutraliser des ferments*, dépasse celui de tous les nouveaux moyens de désinfection qu'aît vu naître notre époque d'antisepsie et d'asepsie, et leur *pouvoir oxydant* n'est mis en doute par personne. Mais leur affinité énergique pour les tissus vivants même constitue une contre-indication, qui ne se retrouve pas à un tel degré chez les autres antiseptiques. C'est très rarement que les médecins prescrivent encore l'eau de chlore à l'intérieur dans les cas de diphtérie, de fièvre typhoïde, et l'application de l'eau de chlore dans le traitement antiseptique des plaies peut être regardée comme tout à fait superflue.

Notre pharmacopée, à mon avis, conserve à juste titre l'eau de chlore, sous le nom de *solutio chlorii.* Préparé par saturation de l'eau avec du gaz chlore pur et renfermé aussitôt dans de petits flacons fermés, ce liquide doit, selon notre pharmacopée, renfermer 390 milligr. de chlore par 100 gr. d'eau, de telle sorte que la solution aît une concentration de 0,39 %.

Il faut toujours délivrer cette solution dans des flacons jaunes ou noirs, la protéger contre l'air et la lumière, pour prévenir la formation d'acide chlorhydrique. Néanmoins cet acide se forme avec une rapidité relativement telle que le médecin sceptique pourra se demander si la grande part des résultats obtenus autrefois avec l'eau de chlore dans le traitement de la fièvre typhoïde et d'autres maladies infectieuses ne doivent pas être tout simplement attribués à l'acide muriatique dilué. Celui-ci en effet, comme nous le verrons plus loin, a une importance très significative dans le traitement des maladies fébriles.

La *dose qui convient à l'usage interne* est de 2—8 gr. par prise, de 12—50 gr. par jour. Inutile de vous dire qu'il ne faut jamais ajouter à l'eau de chlore quelque sirop coloré, ni des sels de plomb ou d'argent.

L'hypochlorite de chaux, que signalait encore la IIme édition de la pharmacopée néerlandaise et dont on peut si facilement faire dégager le chlore soit par une légère chaleur, soit par l'addition d'un acide, ne figure plus du tout dans la IIIme édition. L'explication de ce fait est que ce corps ne sert que bien rarement à des usages thérapeutiques chez l'homme, quoique CALMETTE croit pouvoir le recommander en injection sous-cutanée contre la morsure

de serpent. Chez nous il ne sert aujourd'hui qu'à désinfecter des maisons, des chambres, des lieux d'aisance et des objets divers. L'arrêté royal du 24 juillet 1891, fixant officiellement les règles qui doivent être suivies lors de la désinfection, signale le chlorure de chaux en poudre avec une teneur de 20 °/₀ de chlore comme un des moyens de désinfection officiels employés pour nettoyer le sol, qui a porté des collections d'ordures, et pour désinfecter des lieux d'aisance, des égoûts et d'autres conduites d'eau. L'hypochlorite de chaux est donc recommandé dans le même but que le lait de chaux et le mélange de créoline.

II. Iode. On doit ranger l'iode parmi les désinfectants et les antiseptiques énergiques: il a un pouvoir d'oxydation tout aussi fort que celui du chlore; il est un bactéricide actif, un antiferment et aussi, comme le chlore, un moyen qui, à cause de sa grande affinité pour l'albumine peut faire naître au sein des tissus des altérations moléculaires grossières. Cependant il n'est que rarement employé, soit comme tel, soit en solution (solutio iodii spirituosa: tinct. iodii); et si de temps en temps on l'injecte hypodermiquement (Richet) dans le voisinage des bubons, des pustules malignes, etc..., ce n'est pas exclusivement et même pas principalement à cause de son action antiseptique, mais aussi et surtout à cause de son action caustique et irritante. Mais si on n'emploie pas l'iode lui-même, comme antiseptique et désinfectant, les *combinaisons organiques de l'iode*, dont notre arsenal thérapeutique se vante de nos jours, appartiennent aux antiseptiques et aux désinfectants les plus usités. D'après mon intime conviction, elles doivent leur valeur à ce que le tissu vivant, avec lequel elles viennent en contact, met *constamment en liberté à leur dépens de faibles quantités d'iode se trouvant pour ainsi dire à l'état naissant.* Parmi ces combinaisons nous étudierons d'abord l'iodoforme.

Iodoforme, CHI_3, c.-à-d. le méthane dans lequel 3 atomes d'hydrogène sont remplacés par de l'iode, rappelle parfaitement par sa constitution chimique le chloroforme. Découvert en 1829, par Serullas, il fut introduit en thérapeutique, déjà en 1836, par Bouchardat, à cause de sa richesse en iode. Il se présente sous forme de cristaux jaunes, qui dégagent une odeur désagréable, rappelant celle du safran. Cette odeur est très pénétrante et s'attache extrêmement longtemps aux objets, qui en ont une fois été pénétrés.

Les péripéties thérapeutiques de l'iodoforme sont très instructives. Il fut d'abord recommandé à cause de sa teneur en iode et parce qu'il serait de mise partout où s'indiquent les préparations iodées; ensuite, parce que sa constitution chimique et ses relations avec le chloroforme faisaient soupçonner en lui un agent analgé-

sique local (GLOVER, MAITRE, RIGHINI, FRANCHINI). Mais le monde médical se tint sur la réserve vis-à-vis de ce composé iodé, malgré que les syphilologues allemands et italiens proclamèrent les excellentes propriétés de l'iodoforme dans la cure des ulcérations syphilitiques. Des expériences physiologiques, instituées sur les animaux par BINZ et MÖLLER pour prouver le rapport entre l'iodoforme et les iodates et pour fournir l'explication de l'action anesthésique éventuelle, apporta des lumières nouvelles. Et, comme corollaire de ces expériences, notre compatriote MOLESCHOTT publia une lettre ouverte, dans laquelle il signala les services éminents qu'il obtint depuis 1870 au moyen de l'iodoforme dans sa pratique médicale, notamment en toutes les circonstances où l'iodure de potassium et les autres combinaisons iodées se furent montrés sans effet. Il prédit à ce remède un brillant avenir. Sa prophétie se réalisa, mais dans un sens tout autre qu'il ne l'avait supposé. En effet, MOSETIG MOORHOFF, en 1880, MIKULICZ, KÖNIG et d'autres chirurgiens de renom, en 1881, l'appliquèrent comme moyen de pansement antiseptique. Le remède prend alors d'assaut sa place parmi les meilleurs antiseptiques et devient bientôt indispensable dans la grande et la petite chirurgie. Toutefois la réaction ne se fit pas attendre. Elle fut due d'abord aux nombreux cas d'empoisonnement, qui se produisirent et résultèrent de la prescription et de l'application injudicieuses de grandes quantités de cette substance, de l'oubli constant de cette leçon de thérapeutique générale que chaque médicament, pour pouvoir agir, doit être à l'état de dissolution et que chaque substance dissoute passe nécessairement dans le sang. Mais la foi et la confiance dans les vertus de l'iodoforme furent encore beaucoup plus ébranlées par la communication de CHR. HEYN et THORKILD ROVSING. Leur recherches expérimentales prouvèrent à l'évidence que l'iodoforme, tant vanté dans la pratique chirurgicale, ce moyen par excellence dans le traitement antiseptique des plaies, dans la cure des affections tuberculeuses des os et des articulations, ne possède en aucune façon des propriétés bactéricides, que les microbes pyogènes (les staphylo-, strepto- et pneumocoques, le bacillus subtilis, etc.), mélangés en cultures pures avec de l'iodoforme, continuent leur végétation luxuriante. Et — exagération sans égale — tout en déclarant l'iodoforme inutile comme antiseptique, ils se demandent même si l'iodoforme, avant d'être employé, n'a pas besoin d'être désinfecté, c.-à-d. ne doit pas être délivré des microbes y renfermés?

Si nous interrogeons d'abord les propriétés bactéricides de l'iodoforme, il faut en convenir, que celles-ci sont peu développées, que vis-à-vis des microbes pyogènes elles sont même plus faibles que celles du dermatol (COLASANTI) et qu'elles sont tout à fait in-

signifiantes en comparaison de celles du sublimé, du peroxyde d'hydrogène, etc... Certes quelques espèces de microbes pathogènes: le *vibrion du choléra*, le *bacille tuberculeux*, et, d'après ce qu'on aurait trouvé tout récemment, même le bacille du tétanos (BUCHNER, FORSTER, TILANUS, NEISSER, SORMANI) se montrent sensibles à l'influence de l'iodoforme, mais quantité de microbes pathogènes sont indifférents à son action. Il est néanmoins digne d'attention que certains microbes, cultivés sur un terrain de culture pénétré d'iodoforme, perdent quelques unes de leurs propriétés physiologiques, comme par ex. le staphylocoque pyogène doré sa faculté de produire de la matière colorante; mais, quelque intéressant que soit ce fait, il n'a aucune signification quant à l'effet thérapeutique de l'iodoforme; car SCHREINER, entre autres, a prouvé que des coques pyogènes, introduits dans l'organisme ensemble avec l'iodoforme, provoquent de la suppuration.

L'explication de l'excellent effet de l'iodoforme dans le traitement des plaies ne doit nullement, ou du moins seulement en toute dernière instance, être cherché dans son pouvoir bactéricide. Son action est la conséquence: 1°. de la mise en liberté d'une façon constante de petites quantités d'iode, et 2°. des propriétés physiques tout à fait spéciales de ce remède.

La mise en liberté d'iode au dépens de l'iodoforme se produit partout dans l'organisme animal, dans les plaies superficielles aussi bien que dans les cavités articulaires, dans l'estomac aussi bien que dans le tissu cellulaire sous-cutané. Ce fait est connu depuis de longues années. Mais nous sommes moins renseignés sur la nature du processus intime qui se passe à cette occasion. Nous savons qu'*après l'application externe ou interne de l'iodoforme l'urine renferme de l'iode*, notamment sous forme *d'iodure alcalin* et non sous la forme d'iodate ou de combinaison iodée organique. En effet, l'urine examinée à l'état frais ne bleuit l'amidon qu'après qu'on l'a traitée par l'acide nitrique impur ou par un acide dilué, combiné à un agent oxydant, et les dosages quantitatifs de l'iode dans l'urine montrent qu'en général les cendres renferment autant d'iode que l'urine comme telle et que, en observant bien toutes les conditions requises, on peut au moyen du chlorure de palladium isoler tout l'iode de l'urine (QUAEDVLIEG). Si l'on panse une plaie ulcérée avec de faibles quantités d'iodoforme et si on la nettoie après quelques jours au moyen d'eau distillée chaude, l'iode se trouve dès le 4me jour très nettement dans l'eau de lavage, sous forme d'iodure alcalin, quoique à ce moment il fasse encore défaut dans l'urine (QUAEDVLIEG).

Mais nous ne savons pas encore au juste par quels processus et sous quelles influences cette mise en liberté s'opère. BINZ attribue

cette décomposition spécialement aux graisses. Et, en effet, la libération de l'iode au dépens de l'iodoforme, dissous dans une huile grasse, ne souffre aucun doute. Vous voyez ici devant vous un petit ballon en verre, au fond duquel j'ai introduit, il y a quelques jours, de l'huile d'olive à laquelle j'ajoutai un peu d'iodoforme. J'ai fermé le ballon au moyen d'un bouchon, auquel j'attachai un petit ruban de papier à filtrer trempé de pâte d'amidon et qui ainsi était suspendu dans le ballon au-dessus de l'huile. Vous voyez que le papier amidonné a pris une couleur bleue intense. Mais je vous ferai aussitôt remarquer que la présence de l'huile n'est pas indispensable à la décomposition. Si je suspends un papier amidonné dans un ballon fermé, au fond duquel se trouve de l'iodoforme sec, si j'expose ce ballon à la lumière diffuse du jour et à la température ordinaire de la chambre, je trouve, après 24 heures, le papier amidonné nettement coloré en bleu. Si, au contraire, je place le ballon dans une étuve obscure, chauffée même à la température du corps, l'iodoforme cède à peine une trace d'iode. *La mise en liberté d'iode au dépens de l'iodoforme est donc favorisée à un haut degré par l'influence de la lumière*, quoiqu'en dehors de cette dernière elle s'opère également, entre autres, en présence de la graisse. D'autre part cependant la décomposition au sein de l'organisme ne peut certainement pas être attribuée d'une façon principale ni à la lumière ni à la graisse. C'est ce que prouvent des observations recueillies par QUAEDVLIEG sur des surfaces ulcérées du membre inférieur et les expériences de HÖGYES, qui injecta une solution d'iodoforme dans l'huile d'amandes à l'intérieur de la cavité péritonéale ou péricardique chez les animaux et trouva à l'autopsie l'huile décolorée, ne dégageant plus la moindre odeur d'iodoforme. Ce dernier auteur et d'autres avec lui croient que c'est l'albumine des tissus qui opère la décomposition de l'iodoforme et que l'iode, mis en liberté, se combine à l'albumine pour former une iodo-albumine. Je ne puis admettre l'exactitude de cette manière de voir qu'avec beaucoup de réserves. Dans une série d'expériences le Dr. ZEEHUISEN put constater que *la présence d'une quantité faible d'alcali et la présence d'eau* (ou de vapeur d'eau) *représentent des conditions très favorables à la décomposition de l'iodoforme.* La présence d'une solution d'albumine agit dans le même sens, mais ici encore une fois ce n'est pas la teneur en albumine seule, mais surtout le degré d'alcalinité, qui domine le degré de la décomposition. Le liquide, qui a été en contact avec l'iodoforme, est absolument incolore, mais renferme de l'iode sous forme d'iodure alcalin. Je ne puis donc, dans ce cas spécial, croire à la formation d'un dérivé iodé d'albumine, parceque les mêmes processus s'accomplissent en l'absence d'albumine. Du reste, la

[illegible] qui [illegible] à parler d'une combinaison [illegible] l'albumine et l'iode, se dédoublant par le [illegible] dans le liquide, c.-à-d. par l'ébullition et la [illegible] dans le [illegible] certaine quantité d'iode [illegible] par le liquide [illegible]eux, auquel on l'a ajouté. Mais [illegible] l'existence d'une pareille combinaison ?

Si dans [illegible] se trouve de l'acide urique suspendu dans de l'eau, je laisse tomber goutte par goutte de la teinture d'iode, et si après chaque addition je secoue, vous constatez que chaque fois la couleur jaune disparaît. Je puis ainsi faire disparaître [illegible] de gouttes de teinture d'iode. Le même phénomène se passe, si je laisse tomber goutte par goutte la solution d'iode dans une solution d'albumine. Je puis dans ce milieu, surtout si la réaction est alcaline, faire pour ainsi dire disparaître maintes quantités d'iode. Où l'iode s'est-il en allé ? S'est-il combiné à l'acide urique ? Vous ne saurez le croire. De fait, il se trouve encore dans le liquide, car, si j'en sépare l'aide urique par filtration, je puis au moyen de l'acide nitrique impur et de l'amidon y déceler nettement la présence de l'iode. Il s'y trouve donc sous forme d'iodure alcalin (KI), ou, ce qui jusqu'à un certain point revient au même, sous celui d'acide iodhydrique (HI). Le processus dans son ensemble n'est rien que le suivant : *l'iode oxyde une faible partie de l'acide urique et produit de l'alloxane, tandis qu'il met l'hydrogène en liberté au dépens de l'eau* et se combine alors lui-même avec l'atome d'hydrogène pour constituer de l'acide iodhydrique. C'est de la même façon que l'iode transforme la bilirubine, dissoute ou présente dans l'urine, en biliverdine ; la leucourobiline en urobiline, etc... Et une *solution d'albumine* (soit albumine d'oeuf, soit celle de sérum) *renferme* constamment certaines *substances facilement oxydables*, qui se combinent à l'oxygène libéré, tandisque I forme HI, qui en présence de l'alcali devient aisément KI, NaI, etc... Je suis donc à même d'expliquer tous les phénomènes sans l'intervention de la formation problématique d'iodo-albumine. Sans vouloir trancher la question s'il existe ou non des véritables iodo-albumines, nous savons pourtant qu'en mêlant intimement l'iode à la caséine, à la myosine, etc. (LIEBRECHT et RÖHMANN), l'on obtient des poudres jaunes, qui se colorent avec l'amidon, et qui n'ont rien à voir avec les liquides incolores, qui se forment, en mettant l'iodoforme en contact avec une solution d'albumine.

Au premier abord il ne semble guère probable que dans la mise en liberté de l'iode au dépens de l'iodoforme dans l'organisme vivant la réaction alcaline, l'eau et l'albumine des tissus seules

jouent un rôle actif. La quantité d'iode, provenant de l'iodoforme sous l'influence de solutions alcalines d'albumine en dehors de l'organisme, est si minime, tandis que celle qui est mise en liberté par l'organisme vivant est si grande, qu'on a la tendance involontaire à invoquer des propriétés inconnues du protoplasme vivant pour expliquer cette décomposition. On a même voulu attribuer cette action de scindage aux microbes. Je ne leur veux nullement contester ce pouvoir, mais, comme ce dédoublement se passe partout dans l'organisme animal tout entier, leur présence n'est certainement pas une „conditio sine qua non". De plus je ne puis laisser de faire remarquer que la différence quantitative, qui en impose tant, s'explique tout naturellement, en tenant compte de la circulation du sang et des humeurs, grâce à laquelle l'iodoforme est continuellement mis en contact pour ainsi dire *avec des liquides nouveaux.*

Quand l'iodoforme cède de l'iode, il ne peut pas rester iodoforme. Quelle est la substance chimique qui se forme au moment qu'il perd une partie plus ou moins grande de l'iode? Question qui se pose tout naturellement, mais pour laquelle une réponse satisfaisante fait encore défaut. Il est vrai que BEHRING a prétendu que l'iodoforme se décompose en iode et acétylène ($C_2 H_2$), mais il n'a pu fournir aucune preuve de son affirmation. On peut tout aussi bien admettre qu'il se forme de l'iodure de méthylène $CH_2 I_2$, ou de l'iodure de méthyle $CH_3 I$, ou enfin que l'iodoforme est décomposé en iode, acide iodhydrique et acide formique, par ex. d'après la formule: $CHI_3 + KO + H_2O = CHOOK$ (formiate de potasse) $+ I + (HI)_2$; mais nous glissons ici sur la pente des hypothèses, que nous pourrions abandonner trop tôt.

Je crois, Messieurs, avoir éclairci suffisamment par ce qui précède le problème au point de vue chimique. *Au dépens de l'iodoforme se libère constamment au sein de l'organisme vivant de l'iode, qui agit comme oxydant sur les substances facilement oxydables,* comme les ptomaïnes, les produits de la putréfaction, etc... *et qui lui-même se transforme en acide iodhydrique ou en iodure alcalin.* La mise en liberté ne s'opère qu'en faibles proportions à la fois, mais elle se fait continuellement et, ce qui est plus important encore, elle se fait, comme on dit, à l'état naissant, c.-à-d. cet iode est doué, comme l'on admet généralement, d'une affinité encore plus énergique que lorsqu'il se trouve déjà depuis tout un temps à l'état de liberté. Je sais bien que quelques auteurs ne croient pas devoir plus longtemps reconnaître à cet état naissant une plus grande puissance d'attraction moléculaire, mais leur scepticisme me semble provisoirement trop peu fondé, et je n'hésite pas à attribuer à cet état naissant l'importanc[illegible] mistes lui reconnaissent encore.

Les excellentes propriétés désinfectantes et antiseptiques de l'iodoforme sont dues en second lieu à ses caractères physiques. La forme pulvérulente grossière, et cependant pas trop grossière, sa tendance à l'absorption et à la fixation des liquides font de l'iodoforme un agent dessicateur et protecteur, qui met les surfaces des plaies totalement à l'abri de l'air. Partout, dans toutes les directions, il comble la plaie, se fixe de par sa cohésion relativement solidement sur la plaie; grâce à son odeur spécifique il empêche la perception de la fétidité des sécrétions, grâce à sa volatilité il étend son action dans tout le voisinage de la plaie; en un mot il représente un moyen qui opère une désinfection constante au moyen de l'iode naissant et cela dans des conditions telles que la plaie est absolument mise à l'abri de toute nouvelle introduction de ferments ou de microbes. Un autre médicament, ayant les mêmes propriétés physiques, peut amener la même protection, mais est hors d'état de désinfecter; un autre médicament capable de désinfecter tout aussi constamment (par ex. l'eau de chlore) purifie tout aussi bien la plaie, mais ne garantit pas cette occlusion totale, cette protection et ce nettoyage complet.

Il est évident que l'iodoforme, appliqué extérieurement, peut donner naissance à une intoxication. On comprend à peine comment on a pu un moment croire à l'innocuité absolue de l'iodoforme et comment dans le pansement des plaies on a pu en appliquer des quantités aussi grandes, comme si on aurait eu affaire à de la „poudre de riz". Je reviendrai plus tard sur la *cause de l'intoxication iodoformique*. Je veux cependant déjà faire remarquer ici que je ne puis me ranger du côté des auteurs, qui l'attribuent exclusivement à *l'iode mis en liberté* et à la neutralisation de l'alcali, à la décomposition de l'eau, à l'oxydation, etc., qui en sont les conséquences. Certes, c'est un fait bien constaté, que même dans les cas d'intoxication grave avec issue fatale l'on ne retrouve pas dans les urines des sujets empoisonnés (hommes ou animaux) de l'iodoforme inaltéré, comme le vient d'avancer dernièrement MÖLLER, ou des combinaisons organiques iodées, comme le veut HARNACK. On peut dire hardiment que la presque totalité de l'iode, ingéré avec l'iodoforme dans le milieu intérieur, se retrouve dans les urines à l'état d'iodure alcalin. Mais tout ceci ne prouve pas que l'iodoforme, cette substance volatile, ne puisse pas agir comme tel, e. a. sur le système nerveux, avant d'avoir perdu son iode. Nous savons que l'iodure d'éthylène est à même de provoquer chez des animaux les symptômes de l'épilepsie corticale (PELLACANI), et dès lors l'analogie nous défend de contester à l'iodoforme lui-même sa part dans la production de l'intoxication iodoformique. La dose à laquelle on l'emploie aussi bien que le lieu d'application, en tant qu'ils influencent la

décomposition et la résorption, et naturellement encore le degré de résistance de l'individu, voilà autant de facteurs, qui font que dans tel cas l'iodoforme est un poison, tandisque dans tel autre il agit en remède.

Voulez-vous prévenir *l'intoxication iodoformique*, n'en employez jamais une plus grande quantité que de besoin. Voulez-vous reconnaître l'empoisonnement, portez votre attention sur l'accélération cardiaque, les nausées, etc... et surtout sur les symptômes de l'appareil nerveux central, sur les *fonctions psychiques*, dont les troubles se manifestent chez l'homme soit sous forme de délire avec hallucinations, soit de manie furibonde, ou inversement sous forme de somnolence (EERKES), de coma, tandisque chez les animaux on ne voit jamais apparaître des phénomènes d'excitation et que les symptômes de dépression forment la règle générale. On a signalé comme *affections secondaires dues à l'empoisonnement par l'iodoforme* toute une série de troubles et, entre autres, l'agrypnie, la neurasthénie, la chorée. Il faut encore enregistrer ici les observations intéressantes publiées par DE VOS. Cet auteur vit chez trois malades dans le cours du traitement par l'iodoforme se déclarer de la papillo-rétinite et des hémorrhagies rétiniennes. Au lieu de rappeler les troubles trophiques constatées dans l'oeil à la suite de l'usage de naphtaline, ces symptômes en imposent plutôt pour des phénomènes d'embolie. D'ailleurs les animaux présentent assez souvent des hémorrhagies et des embolies dans différents organes après l'injection d'iode dans le sang (BÖHM).

Nous ne pouvons pas passer ici sous silence la *dermatite iodoformique*, qui n'est pas, il est vrai, un symptôme d'empoisonnement très grave, mais qui n'en constitue pas moins une affection pleine d'ennuis pour le patient. Cette dermatite se déclare sur le pourtour de l'endroit où l'on applique l'iodoforme (HAHN). Elle peut atteindre aussi le médecin qui se sert d'iodoforme ou qui plonge ses mains à plusieurs reprises dans l'huile iodoformée (FÜRST, KREVET, HAHN, MATSCHKE).

La *facilité avec laquelle se déclare l'intoxication iodoformique chez les vieillards* est très remarquable. Ce phénomène, qui est évidemment en rapport avec la complexion spéciale de leur organisme, ne peut être attribué, à mon avis, ni à une décomposition plus intense ni à une augmentation de la résorption dans l'organisme du vieillard. Il doit reposer sur une diminution de l'élimination de la combinaison iodée par la voie rénale. Celle-ci est d'une part la suite des processus involutifs; d'autre part elle est causée par l'intoxication iodoformique, qui conduit si souvent à la néphrite (présence dans l'urine de sang, d'albumine, de cylindres: RUMMO), car nous savons que des néphrites même fugaces diminuent d'une façon très marquée

l'élimination des combinaisons iodées par l'urine (Klebs). Le tableau clinique de l'empoisonnement chez l'homme se caractérisant à différentes reprises par de l'anurie ou du moins par de l'oligurie, il est tout naturel d'attribuer l'idiosyncrasie du vieillard vis-à-vis de l'iodoforme à une sensibilité plus grande ou à une activité moindre des reins.

Si vous avez à *combattre une intoxication iodoformique*, ayez avant tout soin de ne plus laisser *s'absorber de l'iode* ou de *l'iodoforme*. Lavez largement les plaies, éloignez, si possible, tout l'iode et l'iodoforme de l'endroit où vous l'avez appliqué et cessez tout emploi du remède. Instituez à côté de cela une *large diurèse*, pour que la combinaison iodée soit éloignée de l'organisme le plus tôt possible, entretenez une bonne défécation pour que la circulation gastro-salivaire retienne le moins d'iode possible dans l'organisme. Administrez en sus des alcalins, surtout du *bicarbonate de soude*, parce que l'iode mis en liberté agit comme acide et pourrait enlever l'alcalescence aux tissus et au sang. Le bicarbonate de soude est en outre un excellent diurétique et cette propriété seule permet déjà d'expliquer son influence favorable dans l'empoisonnement par l'iodoforme, de sorte que je craindrais de me servir, comme l'a fait Behring, de l'avantage des alcalins comme d'un argument en faveur de la théorie de la diminution de l'alcalescence. Mais quelle que soit l'hypothèse à laquelle on se rallie, l'usage interne du bicarbonate de soude possède, à n'en pas douter, une très haute valeur pratique.

Emploi thérapeutique. L'iodoforme joue un très grand rôle dans le traitement antiseptique des plaies, c.-à-d. non seulement dans le pansement des solutions de continuité que fait l'opérateur, mais aussi dans le traitement de *toutes les blessures et ulcères extérieurs*. Grâce à l'expérience thérapeutique, acquise relativement à l'action éloignée des combinaisons iodées en général, l'iodoforme est tenu le plus en honneur dans les processus ulcératifs, qui dépendent de la *syphilis* ou sont en rapport avec la *tuberculose*. Il ne l'est pas moins dans le traitement de toutes les plaies qui menacent de devenir putrides ou le sont déjà. Et quel que soit l'endroit externe du corps, quelle que que soit la muqueuse, située extérieurement, où se trouvent les plaies, les ulcères, le lieu d'infection, que la partie affectée appartienne au terrain du *chirurgien*, du *gynécologiste*, de *l'accoucheur*, de *l'ophtalmologiste*, du *laryngologiste*, de *l'auriste*, du *rhinologiste*, du *dermatologiste* ou enfin du *dentiste*, partout où des plaies et des surfaces lésées demandent à être couvertes en même temps qu'à être désinfectées, dans tous ces cas *l'usage externe de l'iodoforme* est indiqué [1]. Je ne m'étendrai

[1] Dans les hôpitaux de Paris on utilisa du 1er janvier au 1er juillet de l'année 1891 plus de 1800 kilos d'iodoforme.

pas maintenant sur son usage interne, car plus tard, quand nous traiterons des iodures alcalins, il nous faudra scruter la différence entre l'action éloignée de ces derniers et celle de l'iodoforme, et ce sera alors le moment de traiter plus spécialement de l'effet thérapeutique de l'iodoforme, administré à l'intérieur comme antiseptique intestinal, ou dans les cas de syphilis, de tuberculose, de diabète, etc... Mais il nous faut encore signaler ici d'autres indications de l'application extérieure que celles où l'iodoforme est appliqué directement, soit comme tel, soit fixé sur de l'ouate (ouate iodoformée) ou sur de la gaze (gaze iodoformée), soit enfin comme onguent (incorporé dans de la vaseline, par ex. dans les brûlures). Je vous citerai en première ligne les *injections sous-cutanées* d'iodoforme dans le traitement de la syphilis, qui aujourd'hui ne sont plus guère employées (MZAREK, NEUMANN), *l'injection intravésicale* (FREY), *l'inhalation* de l'iodoforme, mêlé à l'huile d'eucalyptus, à l'huile de girofles et à la térébenthine, dans la phtisie laryngée; l'application d'iodoforme sous forme de *lavement* (CULBERTSON) contre la dysenterie, etc..., indication qui n'est pas tout à fait rationnelle, et surtout les injections *intraparenchymateuses* dans le traitement des *abcès froids*, des *arthrites tuberculeuses*, s'accompagnant ou non de carie (VERNEUIL, BILLROTH, V. BRUNS, DE VOS), des *ganglions lymphatiques tuberculeux*, *d'exsudats pleurétiques* séreux d'origine tuberculeuse (SCHULZE), du *goître parenchymateux* (MOSETIG-MOORHOFF, GARRÉ), etc., etc...

Modes d'administration et doses. Le premier desideratum est naturellement que l'iodoforme qu'on emploie soit pur et ne soit pas falsifié au moyen de l'acide picrique ou d'autres substances jaunes. Vu l'insolubilité presqu'absolue de l'iodoforme dans l'eau, on peut regarder comme une première garantie de pureté qu'il ne cède aucune couleur à l'eau avec laquelle on l'agite, puis comme une seconde celle qu'exige, à la suite de AGEMA (G. BOUMA), notre pharmacopée, à savoir qu'il ne donne même après 24 heures tout au plus qu'un faible précipité grisâtre, mais jamais un précipité noir, en présence du nitrate d'argent. Quant aux préparations de l'iodoforme, chacun sait que la substance elle même, la poudre jaune-citron se prête comme telle à un usage immédiat, et que les ouates iodoformées et la gaze iodoformée, inscrites dans notre Pharmacopée, peuvent être directement délivrées par le pharmacien (les ouates renferment 5 °/₀ d'iodoforme et pour leur préparation, de même que pour celle de la gaze titrant la même quantité d'iodoforme, on r[illegible] à profit la s[illegible] dernier dans l'éther). Pour [illegible] *io*[illegible] l'iodoforme à la vasel[illegible] *collodion iodo-form*[illegible]t de nouveau

une solution de 1 : 10. S'il faut faire une injection intraparenchymateuse ou sous-cutanée d'iodoforme, on recourt à la *glycérine*, dans laquelle l'iodoforme se dissout, ou à de *l'huile d'olives* pure, stérilisée par la chaleur, et agitée à une température de 30° C. avec de l'iodoforme en proportion de 1 : 10. L'huile dissout environ 3 °/₀ d'iodoforme et le reste s'émulsionne avec l'huile à l'état de très fine division (DE VOS). On peut utiliser l'alcool et l'éther comme dissolvants, notamment une solution alcoolique de camphre. Toutes ces solutions se colorent rapidement en jaune-brun, preuve que de l'iode a été mis en liberté. Selon POINTET, on peut prévenir ce changement de couleur en ajoutant à la solution de la tournure de cuivre, qui fixe l'iode libéré. La dernière édition de la Pharmacopée italienne (1892) mentionne des *crayons d'iodoforme* (candelette de iodoformio), destinés à être introduits dans les trajets fistuleux. Ils sont faits au moyen de gélatine, de glycérine et d'eau, et renferment à peu près le tiers de leur poids d'iodoforme. Pour émulsionner *l'iodoforme destiné à être administré en lavement et en gargarisme* on emploie des *jaunes d'oeuf* (vitellum ovi) et pour permettre aux phtisiques *l'inhalation d'iodoforme*, une méthode qui doit être désapprouvée parce que l'iode mis en liberté développe des effets par trop irritants, on a même fabriqué *des cigarettes iodoformées*, qui, à côté d'iodoforme, renferment des feuilles de belladone.

Je puis être bref en vous parlant des doses auxquelles on emploie l'iodoforme en usage externe. *Qu'on n'emploie jamais plus que de besoin*, voilà la leçon maîtresse, qui vous guidera dans l'application externe de l'iodoforme — et n'oubliez jamais que pour plus d'une raison l'iodoforme peut devenir un poison. Mais si vous me demandiez des chiffres, je serais beaucoup embarrassé. Je pourrais peut-être vous satisfaire en vous citant le chiffre de 25 grammes comme celui que vous ne pourrez jamais dépasser dans vos procédés d'application externe, mais je préfère de vous voir oublier même ce chiffre que d'évoquer en vous l'idée qu'avec des quantités inférieures à celle-là il n'y a pas moyen de faire du mal.

Le mauvais côté de *l'application de l'iodoforme* c'est *son odeur désagréable*, qui s'attache si longtemps aux mains du chirurgien, aux objets et au corps du malade. Quiconque, en parcourant la littérature médicale, aura constaté combien de petits moyens nouveaux l'on préconise chaque année pour *aller à l'encontre de cette odeur*, arrivera avec moi à la conclusion que le véritable moyen n'est pas encore trouvé. Des substances aromatiques agréables : la *coumarine* et la *fève de tonka*, là *teinture de musc*, *l'essence de roses*, *l'essence de menthe poivrée*, le *menthol*, *l'essence d'eucalyptus*, *l'essence de lavande;* des substances moins aromatiques mais à odeur rafraîchissante : le *terpinol*, la *teinture d'evodia fraxinifolia*; des sub-

stances peu ou pas odorantes: *phénol*, *gaïacol*, *créoline*, ont tour à tour été recommandées avec insistance dans ce but. On ajoute ces substances en faible quantité à l'iodoforme, avant d'employer celui-ci ou — s'il s'agit d'essences — on asperge les habits du malade et les objets qui l'entourent de quelques gouttes de ces dernières.

Il paraît que pour faire disparaître l'odeur d'iodoforme qui s'est attachée aux mains, on se trouve très bien de *les laver dans la farine de lin* (moyen que l'on recommande aussi pour faire disparaître l'odeur de la créosote et du gaïacol), ou, comme on l'a encore prétendu, de les laver au savon renfermant les *sels de Salzbrunn*.

Terminons ce chapitre de l'application thérapeutique de l'iodoforme en disant qu'on a combiné ce moyen tant choyé et tant utilisé avec d'autres substances, d'autres médicaments, et que, si le coeur vous en dit, vous pouvez recourir pour les applications externes à l'emploi de l'iodoforme bituminé (obtenu en mélangeant et en imprégnant l'iodoforme avec du goudron), de l'iodoforme créoliné (mélange d'iodoforme et de 1—2°/₀ de créoline), etc.

Tout dernièrement le doct. Eichengrün a préparé et recommandé une poudre très fine et blanche, qui jaunit à la lumière, et qui donne de l'iodoforme, quand on la traite par les alcalis ou par les acides. Il lui a donné le nom *d'iodoformine*. Cette substance, quoique contenant 75°/₀ d'iodoforme pur, serait absolument inodore, même quand on l'applique sur des plaies, et ne donnerait jamais lieu à une irritation, comme c'est parfois le cas avec l'iodoforme.

VINGT-SIXIÈME CONFÉRENCE.

Désinfectants, désodorisants.

(*Suite.*)

2. Succédanés de l'iodoforme. Revue des succédanés inorganiques et organiques. Chlorure d'iode, bromure d'iode, iodozone, iodures de soufre. *Diiodoforme*, iodophénol, diiodophénol. Sozoiodol (acide paraphénolsulfonique) et ses sels, leur non décomposition dans l'organisme. Diiodorésorcine, diiodothiorésorcine. *Losophane*. *Europhène* (iodure d'isobutylorthocrésol) renfermant peu d'iode, difficilement décomposable. Iodocarvacrol, acide thymolsulfonique iodé. *Aristol* (diiodure de thymol), cédant lentement de l'iode. β-naphtol iodé. Acide diiodosalicylique. Salol diiodé. *Nosophène*. *Aïrol*. Thiophène diiodé. *Iodol* (tétraiodopyrrol); ressemblances et différences avec l'iodoforme; iodol comparable à de l'iodoforme mitigé. *Lorétine*. Iodophénine, iodopyrine, iodosulfate de cinchonine (antiseptol), iodocaféine. Aucun des succédanés comparable à l'iodoforme.

Brome; son utilité comme désinfectant. Eau bromée, emploi dans la diphtérie. Combinaisons organiques bromées non utilisables comme désinfectants: Bromol (tribromophénol), antisepsine (paramonobromoacétanilide).

3. Désinfectants et désodorisants empiriques. Leur pouvoir d'absorption de condensation et d'oxydation. *Charbon de bois* (charbon animal). Propriétés physiques et chimiques. Pouvoir d'oxydation. Emploi thérapeutique en usage interne et externe. Tourbe comme article de pansement. *Sulfate de fer brut* comme désinfectant des matières fécales. Chloroalumine (chloralum des anglais).

Messieurs. Dans le monde des médicaments comme dans celui des hommes la gloire fait des envieux. Si quelque remède a fait preuve de supériorité, comme c'est le cas pour l'iodoforme, il surgit aussitôt une légion de médicaments, dont on n'a pas reclamé la présence, qui se disent aussi des remèdes supérieurs et qui se font fort de produire les mêmes résultats que ceux produits par l'iodoforme. En d'autres termes, il surgit une foule d'expérimentateurs qui non seulement sont à la recherche de succédanés de l'iodoforme, mais qui veulent réaliser un remède capable de le surpasser. Ils désirent réaliser un remède dépourvu de toutes les propriétés désavantageuses inhérentes à l'iodoforme, l'odeur pénétrante et la toxicité, mais possédant toutes ses qualités avantageuses à un degré égal, sinon de loin supérieur. Dans la recherche de la substance désirée, la meilleure voie à suivre sera évidemment celle de partir d'un

antiseptique organique, dont on connaît l'action bactéricide et antifermentative, qui d'autre part est peu toxique, et d'y introduire de l'iode dans une combinaison chimique telle que sa molécule cède, au milieu des tissus organiques, l'iode avec la même facilité que l'iodoforme.

Laissez-moi d'abord classifier ces succédanés de l'iodoforme, qui tous appartiennent à la série des désinfectants agissant par oxydation indirecte. Il est évident que je n'y range pas ceux qui, comme le dermatol (gallate de bismuth) et le sulfaminol, ne renferment pas d'iode. Si toutes les poudres jaunes devaient compter à titre de succédanés de l'iodoforme, on n'en finirait point. Mais les vrais succédanés sont évidemment ceux qui cèdent de l'iode avec plus ou moins de facilité, qui donc comme l'iodoforme peuvent déterminer une oxydation indirecte, et qui de plus, de même encore que l'iodoforme, s'emploient aisément sous la forme pulvérulente.

Je citerai donc en premier lieu les succédanés d'origine inorganique, comme I le *trichlorure d'iode*, II. le *tribromure d'iode*, III. *l'iodozone*, et en second lieu toute une série de combinaisons organiques iodées appartenant presque exclusivement à la série aromatique. Je suivrai pour leur classification l'ordre suivi pour les antiseptiques organiques (p. 311—313). Voici le tableau:

A. COMBINAISONS ORGANIQUES IODÉES, DÉRIVANT DES HYDROCARBURES.

I. Diiodoforme.

B. COMBINAISONS ORGANIQUES IODÉES, DÉRIVANT DES ALCOOLS, ETC.

I. Iodophénol.
II. Diiodophénol (iodure de I).
III. Acide phénolsulfonique iodé. Acide diiodoparaphénolsulfonique. Sozoiodol.
IV. Diiodorésorcine.
V. Diiodothiorésorcine.
VI. Triiodocrésol = Losophane.
VII. Iodure d'isobutylorthocrésol = Europhène.
VIII. Iodure de carvacrol.
IX. Acide iodothymolsulfonique.
X. Dithymol diiodé = Aristol.
XI. Iodoβnaphtol.

C. COMBINAISONS ORGANIQUES IODÉES, DÉRIVANT D'ACIDES.

I. Acide diiodosalicylique.
II. Tétra-iodophénol phtaléine = Nosophène.
III. Oxyiodure de gallate de bismuth = Aïrol.

D. COMBINAISONS ORGANIQUES IODÉES, DÉRIVANT DE SUBSTANCES ORGANIQUES SULFURÉES.

I. Thiophène diiodé.

E. COMBINAISONS ORGANIQUES IODÉES, DÉRIVANT DE SUBSTANCES ORGANIQUES AZOTÉES.

I. Tétraiodopyrrol = Iodol.
II. Acide méta-iodorthoxychinolinsulfurique = Lorétine.
III. Iodophénine = Iodophénacétine.
IV. Iodopyrine = Iodoantipyrine.
V. Iodosulfate de cinchonine = Antiseptol.
(Triiodure de caféine).

Ne craignez pas, Messieurs, que je m'arrêterai trop longtemps à tous ces succédanés, dont seulement quelques-uns sont capables de remplacer l'iodoforme, je ne dis pas, de le supplanter. La plupart du reste se sont jusqu'ici si peu introduits dans la pratique, qu'il ne peut être question d'épreuve subie, encore moins de sanction confirmée par l'expérience.

Le trichlorure et le tribromure d'iode sont des substances longtemps déjà connues en chimie. Le *chloroiode* = iodum trichloratum $I\,Cl_3$ (trichlorure d'iode), représente des cristaux d'un jaune orange, dégageant une odeur perçante, solubles dans l'eau, facilement décomposables à la lumière. On comprend que là où l'iode et le chlore sont mis simultanément en liberté l'oxydation indirecte doit s'opérer d'une façon très intense. Il n'y a donc pas de doute possible sur le fait avancé par LANGENBUCH et FELSER: que le *trichlorure d'iode* est un *désinfectant énergique.* En solution à raison de 1: 1500 ou 1: 1000 il se prête à être utilisé comme antiseptique et comme *astringent* ou *caustique*, et BELFIELD a obtenu de bons résultats avec une solution de $5^0/_{00}$ dans le traitement de la tuberculose de l'appareil génital. Mais *il ne convient nullement pour remplacer l'iodoforme* à cause de son effet fortement irritant, de son extrême solubilité dans l'eau et de la grande rapidité avec laquelle il cède l'iode et le chlore. On peut dire la même chose de *l'iodobrome*, que le Dr. F. N. KRAMER préconisa autrefois (1885) comme un des meilleurs remèdes contre la diphtérie et qui, en effet, doit être regardé comme pouvant parfaitement faire office de *désinfectant*, de *caustique* et *d'astringent.* Toutefois ce corps n'a pas joui de plus de succès dans la pratique que le trichlorure d'iode. On ne sait pas au juste ce que c'est que *l'iodozone*, le liquide préparé par M. ROBIN, en faisant agir l'iode et l'ozone l'un sur l'autre. De jaune, qu'il est d'abord, ce liquide devient absolument blanc; il

ne contient donc pas d'iode à l'état libre, il ne le cède pas, et il est très probable qu'il contient surtout de l'acide iodique (ou comme le veut M. ROBIN de l'acide iodozonique). Mais il est évident que cet *iodozone*, dont je ne veux pas contester les propriétés antiseptiques (ROBIN l'a recommandé pour le pansement des plaies et l'antisepsie de la bouche), ne peut nullement remplacer l'iodoforme.

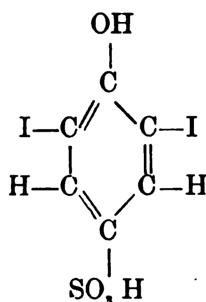
Tout récemment PRUNIER a attiré l'attention des médecins sur *l'iodure de soufre* (S I), les autres *soufres iodés* ($S_2 I$, $S_4 I$, $S_{16} I$), et les *iodures de soufre iodés* (SI_2, SI_6), corps cristallisés, et se dissociant avec une facilité extrême. Au point de vue théorique il n'y a certes parmi les combinaisons iodées inorganiques pas de corps plus aptes à remplacer l'iodoforme que ces corps-là, mais l'expérience clinique fait encore absolument défaut à leur égard.

A. Le DIIODOFORME, $C_2 I_4$, obtenu en traitant l'acétylène periodé avec un excès d'iode, est beaucoup plus stable que l'iodoforme, auquel il ressemble dans presque toutes ses propriétés physiques, exceptées celles de l'odeur, le *diiodoforme étant absolument inodore*, tant qu'on le conserve dans l'obscurité. Sa teneur en iode ne diffère guère de celle de l'iodoforme (95.5°/₀), et comme celui-ci il est insoluble dans l'eau et très bien soluble dans le chloroforme. Il peut donc très bien remplacer l'iodoforme, et HALLOPEAU, BRODIER et REGNAULD ne disent que du bien de son application dans le traitement des ulcérations syphilitiques et dans le pansement des plaies en général. Cependant sa stabilité, c.-à-d. la difficulté avec laquelle il perd de l'iode, fait que, quoique étant évidemment beaucoup moins irritant que l'iodoforme, il ne peut entrer en lice avec lui, quand il s'agit d'une oxydation indirecte énergique, d'une désinfection véritable. Une combinaison de pétrovaseline (200), de diiodoforme (10), de cocaïne (2) et d'acide oléique (8) a été recommandée par MAYET comme un anesthésique et antiseptique excellents.

B. Passons sur l'IODOPHÉNOL (un désinfectant employé en Amérique), dont la solution alcoolique semble donner des succès dans le traitement de la *diphtérie* (STRÜBING), et sur le DIIODOPHÉNOL (une préparation réalisée par la fabriquee BAYER et Cie, qui libère de l'iode à haute température) et arrêtons-nous au SOZOIODOL, parce que ce dernier durant quelque temps a joui d'un certain succès, qui dure même encore aujourd'hui. Le sozoiodol est l'acide diiodoparaphénolsulfonique [1]) et a la constitution suivante:

---

[1]) On a aussi introduit dans le commerce un pareil produit de substitution iodée de l'acide orthophénolsulfonique ou aseptol: *l'iodoaseptol*. Tout comme le sozoiodol il constitue une combinaison très stable.



$= C_6H_2I_2(SO_2OH)—OH$. TROMMSDORF croyait primitivement qu'en traitant l'acide paraphénolsulfonique par le chlorure d'iode, il se formait une combinaison ne renfermant qu'un atome d'iode, mais une étude ultérieure démontra que deux atomes H de l'acide sont remplacés par I. On n'emploie pas le sozoiodol comme tel, mais sous forme d'un sel très soluble, le *sozoiodolate de soude* $C_6H_2I_2(SO_2.ONa)OH$ et sous forme d'un sel difficicilement soluble, le *sozoiodolate de potasse* $C_6H_2I_2(SO_2.OK)OH$. Il va de soi qu'on peut aussi utiliser d'autres sels de sozoiodol, et c'est surtout le sozoiodolate de mercure, qui jouit d'une certaine renommée dans le traitement des ulcérations molles (TRAPESNIKOW), et dans celui de la diphtérie. Le sozoiodol renferme *l'iode* bel et bien à l'état *fixe*. Le papier amidonné que j'ai suspendu dans ce flacon n'est pas du tout bleu, comme vous le constatez, quoiqu'il aît séjourné durant plusieurs jours au-dessus de l'huile d'olives, à laquelle j'avais ajouté du sozoiodolate de soude, et que j'avais exposée librement à la lumière. Si l'on administre chez l'homme, à l'intérieur ou à l'extérieur, des sels de sozoiodol, on ne retrouve jamais, par les méthodes habituellement usitées, de l'iode dans l'urine (LANGGAARD). Pour y déceler l'iode, il faut incinérer l'urine. Le sozoiodol ne se décompose pas même en présence de la pepsine, du suc gastrique ou pancréatique, de la bile, du sang et de la substance musculaire (BUFFALINI). L'iode reste donc au dedans de l'organisme soudé à l'acide paraphénolsulfonique, en d'autres termes la combinaison ne se décompose pas. Aussi COHN, en saupoudrant la conjonctive de calomel et en administrant en même temps à l'intérieur du sozoiodol, ne constata pas le moindre phénomène d'irritation de la conjonctive (Comp. thérap. générale p. 106). Tout ceci s'accorde parfaitement avec l'expérimentation toxicologique, dont il résulte que le sozoiodol n'a jamais produit d'empoisonnement chez l'homme et que, chez le lapin, il se montre même inoffensif à dose de 1 gr. S'il est donc vrai, comme l'affirma d'abord LASSAR et comme le confirmèrent NITSCHMANN, TEICHMANN, DRÄER e. a., que les préparations du sozoiodol rendent d'excellents services en dermatothérapie, en rhino-, en laryngothérapie, en gynécologie, etc..., il faut néanmoins conclure de tout ce qui précède que, vu leur manque de décomposition au sein de l'organisme animal, on ne peut leur attribuer la valeur d'un succédané de l'iodoforme [1]). Qu'on les vante donc tant que l'on veut pour leur manque

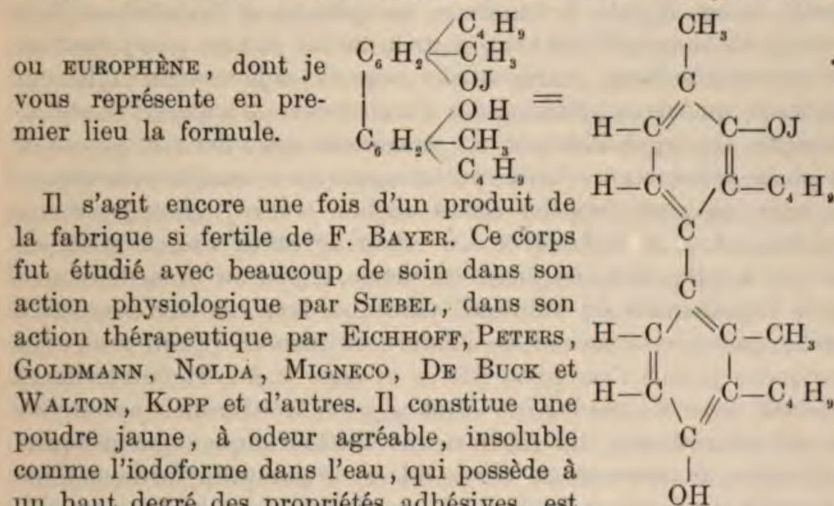
[1]) Certaines préparations sozoiodoliques sembleraient, malgré qu'elles soient renfermées dans des flacons bien bouchés, céder de l'iode (PASCHKIS). Il s'agit alors de préparations impures.

d'odeur, leur non toxicité, leurs effets non irritants, leur pouvoir antiseptique, toutes ces propriétés ne suffisent pas à en faire un désinfectant oxydant.

Nous ne nous arrêterons ni à la *diiodorésorcine* (fabriquée également par la firme Bayer et représentant une poudre brun chocolat) ni à la *diiodothiorésorcine* — une poudre brune amorphe, sortant de la fabrique de Merck, dont l'essai clinique définitif n'est pas encore terminé.

Mais les derivés iodés des crésols méritent que nous en disions quelques mots. Citons en premier lieu le *crésol triiodé*, recommandé par Saalfeld sous le nom de losophane, qui a totalement supplanté l'iodure d'orthocrésylol, recommandé par Petersen et Seifert. Le losophane, dont la formule est $C_6 H I_3 . CH_3 . OH$, contient 80°/₀ d'iode, et est doué d'un pouvoir antiseptique assez grand. Saalfeld, Descottes, Waugh, Cantrell, qui s'en sont servis dans le traitement des *ulcérations molles*, *du prurit* et *dans la dermatothérapie*, en ont été assez contents. Cependant la question, qui nous occupe surtout ici, à savoir si cette poudre blanche (que l'on emploie en solution spiritueuse) dégage de l'iode au dedans de l'organisme, ou au contact des plaies, n'a été nullement résolue, et ne semble pas avoir attiré l'attention des auteurs.

Le second derivé iodé des crésols est *l'iodure d'isobutylorthocrésol* ou europhène, dont je vous représente en premier lieu la formule.

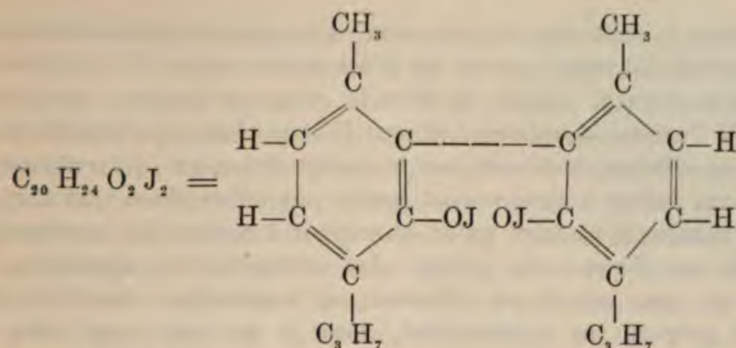


Il s'agit encore une fois d'un produit de la fabrique si fertile de F. Bayer. Ce corps fut étudié avec beaucoup de soin dans son action physiologique par Siebel, dans son action thérapeutique par Eichhoff, Peters, Goldmann, Nolda, Migneco, De Buck et Walton, Kopp et d'autres. Il constitue une poudre jaune, à odeur agréable, insoluble comme l'iodoforme dans l'eau, qui possède à un haut degré des propriétés adhésives, est très légère, et qui, selon les auteurs susnommés, cède de l'iode au sein de l'organisme animal, tout en étant absolument dépourvue de toxicité. Voilà certes des qualités excellentes, qui devraient faire préférer ce produit à l'iodoforme, avec son odeur désagréable, sa lourdeur et sa toxicité! Mais le bon sens nous dit tout d'abord qui cette non-toxicité de l'europhène s'accorde peu avec le fait que celui-ci cède facilement

son iode. En effet, s'il est vraîment inoffensif, il faut qu'il lâche bien peu d'iode et, par contre, s'il cède de l'iode avec la même facilité et dans les mêmes proportions que l'iodoforme, on ne peut pas admettre sa non-toxicité. Il est vrai que l'europhène renferme beaucoup moins d'iode que l'iodoforme (seulement 28.1%). Il est donc, toutes autres conditions étant égales, par là même moins toxique, mais aussi moins actif que l'iodoforme. Toutefois j'hésite encore à admettre pour tout de bon cette décomposition facile de l'europhène. *L'urine*, il est vrai, *paraît renfermer de l'iode sous forme d'iodure alcalin* après injection sous-cutanée de sa solution huileuse ou après son administration interne. Mais comment se fait-il alors que si l'on injecte l'europhène hypodermiquement, après l'avoir lavé et suspendu dans une solution 0,6% de NaCl, l'urine ne paraît renfermer de l'iode qu'après incinération (Siebel)? Ne doit-on pas conclure de là que l'europhène dans ces conditions n'a pas cédé de l'iode? Siebel en conclut à la résorption de l'iode dans le tissu cellulaire sous-cutané sous forme d'iodo-albumine. Mais cette conclusion est tout à fait gratuite; elle a un peu l'air d'une „oratio pro domo", car Siebel oublie de prouver que la combinaison iodée organique, retrouvée par lui dans l'urine, n'est pas de l'europhène inaltéré.

Vous le voyez, je ne puis encore me rallier aux louanges flatteurs décernés à l'europhène et je regarde la sentence d'après laquelle il est appelé à remplacer complètement l'iodoforme „vollständig zu ersetzen" (Siebel), pour le moins comme peu judicieuse et prématurée. Mais „variis modis bene fit" et je ne veux nullement contester que dans plusieurs cas *d'ulcérations*, de *brûlures*, en rhinothérapie, en *syphilithérapie*, en *dermatothérapie*, dans le *pansement de plaies pures*, etc... l'on ne puisse employer ce remède avec succès; en effet, on peut l'appeler certes un bon *protectif*, grâce à sa forme pulvérulente, sa légèreté et son odeur agréable. Prenez garde de ne pas appliquer l'europhène en même temps ou immédiatement après l'application du sublimé, parceque dans ces circonstances il semble pouvoir se former de l'iodure de mercure (Eichhoff), et ne confondez jamais *l'europhène* (de εὐ et φέρω, c.-à-d. facile à avaler, à prendre) avec *l'euphorine* (de εὐ et φέρω, se trouver bien, synonyme de phényluréthane), un médicament antithermique, analgésique.

L'iodure de carvacrol (le carvacrol est le parapropylorthométhylbenzol et un isomère du thymol) ne s'emploie en pratique pas davantage que *l'acide iodothymolsulfonique* ou *thymoiodol* (iodothymolsulfonate de potasse) qui est indécomposable dans l'organisme animal (Cohn). On n'a mis ces produits sur le tapis que depuis la recommandation chaleureuse du dérivé iodé du thymol comme succédané de l'iodoforme. Cette recommandation exagérée s'annonce déjà par le nom seul d'Aristol (le meilleur). L'aristol est le dithymol diiodé =



Il s'agit de nouveau d'un produit de la fabrication de BAYER. LANGGAARD et QUINQUAUD en firent l'étude physiologique; EICHHOFF, NEISSER, HUGHES, BROCQ et d'autres en étudièrent la valeur thérapeutique. L'aristol contient 46 °/₀ d'iode; il constitue une poudre jaune orange, inodore, insoluble dans l'eau comme l'iodoforme, faiblement soluble dans l'alcool, mais facilement soluble dans les huiles, l'éther, le chloroforme. D'après la première communication de LANGGAARD, il cède facilement de l'iode. Toutefois cette décomposition facile n'apparaît pas, comme vous voyez, dans cet aristol, dissous dans de l'huile, que j'ai exposé durant plusieurs jours à la lumière du jour; le papier amidonné suspendu au-dessus est en effet à peine coloré en bleu. NEISSER et d'autres ne retrouvèrent non plus cette décomposition facile. Aussi LANGGAARD a-t-il été obligé de faire retour sur sa première communication et d'attribuer les résultats obtenus dans ses premières expériences à l'impureté du produit employé. On ne saurait en verité assez insister dans ces cas sur la nécessité d'expérimenter avec des préparations bien pures et l'on ne peut pas manquer de se récrier, quand on voit instituer déjà des expériences sur l'animal et l'homme, avant que l'on se soit assuré que la combinaison chimique, produite par synthèse, que l'on veut étudier, se trouve dans un état suffisant de pureté chimique. Mais ceci n'est rien d'extraordinaire dans nos jours de précipitation scientifique.

Il semble incontestable que *l'aristol* perd de *l'iode* au sein de l'organisme animal. QUINQUAUD retrouva de *l'iode dans l'urine sous forme d'iodure alcalin*, tant après usage interne qu'externe. L'aristol est regardé comme non toxique (ou du moins comme faiblement toxique). Ce sera bien là à peu près la vérité, car il renferme moins d'iode que l'iodoforme et encore cède-t-il cette faible quantité beaucoup plus lentement. On l'a utilisé en *dermatothérapie*, en *otiatrie*, dans la *thérapeutique des maladies de la gorge et du nez*, en *gynécologie*, dans le traitement de la tuberculose, des ulcérations, des brûlures, etc. On lui a trouvé des propriétés très

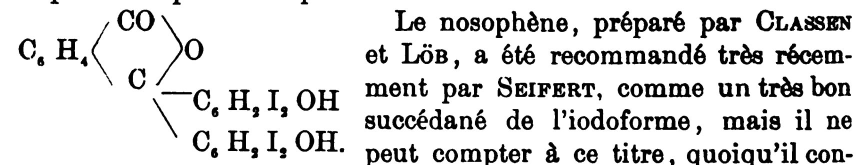
faiblement irritantes. A mon avis, il ne peut remplacer l'iodoforme comme désinfectant, parce qu'il est *moins actif*.

Permettez-moi encore de faire la remarque qu'on a quelquefois appelé l'aristol *annidaline* (dithymol) et que l'on a parfois décrit sous le nom *d'iodure de diiodothymol* une préparation qui, pour autant que je sache, n'est à proprement parler pas autre chose que l'aristol.

Il paraîtrait étrange qu'en cherchant à réaliser des combinaisons iodées au dépens du groupe des antiseptiques organiques, on n'aurait pas songé au dibenzol ou naphtaline. Aussi BRAILLE a-t-il préparé un *iodoβnaphtol*, dont je ne puis vous citer que le nom.

C. Dans le groupe des acides organiques carboxyliques antiseptiques, l'acide salicylique remplit le rôle principal. L'acide *diiodosalicylique* ou l'iodure *d'acide iodosalicylique* ($C_6 H_2 I_2 . OH . COOH$) de nouveau un produit fabriqué par BAYER, mais antérieurement déjà décrit par CALAB et ASSAKY, et vanté comme un excellent agent thérapeutique, un „désinfectant parfait" n'est rien moins qu'une substance innocente. On l'emploie sous forme de sel de potassium ou de sodium. Il constitue une poudre rouge, facilement soluble dans l'eau. Mais la question capitale, qui nous intéresse ici, c.-à-d. la question s'il perd son iode au sein de l'organisme, n'a pas reçu encore de réponse. Il est naturel qu'on puisse former au dépens de l'acide diiodosalicylique, en substituant le phénol au radical OH, du *diiodosalol*, et je n'étonnerai personne, en ce temps avide de nouveautés, en disant qu'on a utilisé ce diiodosalol insoluble dans la pratique dermatothérapeutique.

Le NOSOPHÈNE, la phénophtaléine tétraiodée ou la tétraiodophénolphtaléine, appartient, de par sa nature comme phtaléine, au groupe des acides organiques carboxyliques. Sa constitution chimique est représentée par la formule suivante:



Le nosophène, préparé par CLASSEN et LÖB, a été recommandé très récemment par SEIFERT, comme un très bon succédané de l'iodoforme, mais il ne peut compter à ce titre, quoiqu'il contienne 60°/₀ d'iode. En effet, l'iode s'y trouve à un état tellement fixe que ce corps ne perd pas la moindre quantité d'iode au sein de l'organisme, et qu'il passe, sans subir la moindre altération, dans le sang et les urines (BINZ et ZUNTZ). Je ne veux pourtant pas dire du mal de cette poudre jaune, insoluble, inodore et indifférente, et il se peut très bien que dans le traitement des plaies et dans la rhinothérapie le nosophène et son sel potassique, que l'on a nommé *antinosine*, aussi bien que son sel bismuthique, qui porte le nom *d'eudoxine*, puissent rendre de bons services. Cela se peut très

bien, nous le répétons, mais même si tel est le cas, à quoi bon l'introduction de toutes ces nouvelles poudres protectrices inoffensives aseptiques, lorsqu'il y en a tant dont l'action physiologique et thérapeutique nous sont encore imparfaitement connues?

J'en puis dire autant de *l'airol*, l'oxyiodure de gallate de bismuth. Le gallate de bismuth ou dermatol est un médicament protectif antiseptique, plus ou moins en vogue. En y introduisant de l'iode, on espérait obtenir un médicament qui pourrait supplanter l'iodoforme. S'il est vrai, que l'airol se change très aisément, en perdant de l'iode, en une combinaison basique, certes il pourrait remplacer l'iodoforme (HAEGLER). Mais est-ce que le diiodoforme, l'aristol, l'iodol ne suffisent déjà pas à remplir ce but?

D. Le *thiophène*, que vous connaissez par vos études chimiques comme étant un sulfohydrocarbure appartenant au groupe du benzol et qui est renfermé dans le goudron de houille,

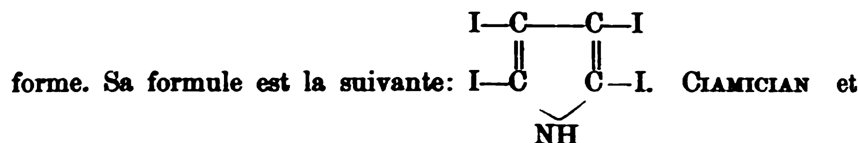


H—C——C—H
‖ ‖
H—C C—H
S

, a été l'objet d'expériences physiologiques, avant d'avoir fait son entrée dans le monde des médicaments antiseptiques. L'on sait que l'usage interne du thiophène ne fait pas augmenter les sulfates conjugués de l'urine et semble faire diminuer quelque peu l'échange azoté; on sait encore que *l'acide thiophénique*, de même que l'acide benzoïque, se combine au glycocolle (Thérapeutique générale p. 121). KUEGLER et HOCH ont fixé l'attention des médecins sur les thiophènes, en vantant, entre autres, le *diiodure de thiophène* ou *thiophène diiodé* $C_4H_2I_2S$, comme succédané de l'iodoforme. Cette substance cristalline, volatile, soluble dans l'eau, ne sent pas mal. Elle renferme 75.5 % d'iode et 9.5 % de soufre et on la dit — vous connaissez déjà ce refrain — absolument inodore et inoffensive. Quoique recommandé et appliqué dans le traitement des plaies chirurgicales (ZUCKERKANDL) et en opthalmologie (TOPOLANSKI), le diiodure de thiophène nous est très mal connu. La question principale à son égard, notamment celle de savoir s'il cède ou non de l'iode au sein de l'organisme animal, n'a pas été examinée jusqu'ici. A la place de renseignements à ce sujet on trouve toute espèce de considérations théoriques et d'observations sur la stérilisation de cultures de staphylocoques, etc..., sous l'influence du thiophène diiodé. Cependant aussi longtemps que la question susdite n'est pas tranchée, on ne peut recommander cette substance comme un succédané de l'iodoforme.

E. Le *tétraiodopyrrol* ou IODOL est la première des combinaisons iodées organiques renfermant de l'azote, dont je veux traiter

devant vous. C'est le plus ancien de tous les succédanés de l'iodoforme. Sa formule est la suivante:



CIAMICIAN et SILBER l'ont préparé les premiers; MAZZONI l'a le premier introduit en thérapeutique; MARCUS et PAHL en ont fait la première étude physiologique. Vous reconnaîtrez à ce papier amidonné bleui, qui a séjourné durant quelques jours au-dessus d'une émulsion d'huile d'olives et d'iodol, exposée à la lumière, que ce corps cède aussi facilement son iode que l'iodoforme. Mais là comparaison avec un papier amidonné, qui a séjourné durant le même laps de temps au-dessus d'une émulsion d'iodoforme, vous apprend immédiatement que l'iodol cède son iode beaucoup plus lentement que l'iodoforme. La décomposition de l'iodol va parfaitement le même train lorsqu'il est en contact avec l'organisme animal. Après l'application externe ou interne *d'iodol*, l'urine ne renferme de *l'iode* sous forme d'iodure alcalin qu'après *un temps relativement plus long*, que celui qui suit l'application *d'iodoforme*; et dans le premier cas la quantité d'iode est moindre que dans le second. Si l'on recouvre des ulcères au moyen d'iodol, on ne peut démontrer la présence de l'iode dans l'eau de lavage qu'après 4 à 5 jours et même l'urine ne renferme pas encore d'iode au bout de 5 jours d'application externe (QUAEDVLIEG). Il n'en est pas moins indiscutable qu'administré à fortes doses il peut lâcher beaucoup d'iode et déterminer des symptômes d'intoxication aiguë, dont la ressemblance avec ceux produits par l'iodoforme (PALLIN) est une preuve de plus en faveur de la théorie qui attribue la cause principale de l'empoisonnement à l'iode et non à des dérivés organiques inconnus. Lors de l'administration interne d'iodol la poudre de calomel appliquée sur la conjonctive peut donner lieu à de la conjonctivite (COHN).

L'iodol, qui renferme 88.9 d'iode, doit donc être considéré comme de l'iodoforme mitigé. S'il a été largement appliqué, il y a quelque temps, partout où l'iodoforme se trouvait indiqué, tant dans l'antisepsie externe, que dans l'antisepsie intestinale, il n'a cependant pas pu supplanter ce dernier, et aujourd'hui l'iodol commence déjà tout doucement à tomber dans l'oubli, parce qu'au moyen d'une faible quantité d'iodoforme on peut obtenir des effets thérapeutiques identiques.

La LORÉTINE ou acide métaiodorthoxyquinoline-sulfonique, préparée et recommandée par CLAUS, comme succédané de l'iodoforme, est très peu soluble; mais beaucoup plus soluble dans l'eau que dans l'éther ou le chloroforme. Par son caractère d'acide elle rappelle

l'acide sozoiodolique et le nosophène, de sorte que vous comprenez à l'instant ce que l'on entend par *lorétine sodique*, *calcique*, *bismuthique*, etc. Grâce aux communications de SCHINZINGER, de FENSLING, de BLAU et MARWALD, elle jouit pour le moment d'une réputation assez bonne. Tant dans le traitement externe des plaies syphilitiques, des ulcères de la jambe, que dans l'antisepsie intestinale, la lorétine s'est montrée un bon antiseptique. Mais nous nous demandons en vain pourquoi on la vante comme un succédané de l'iodoforme, alors qu'elle constitue une combinaison parfaitement stable, qui ne cède pas d'iode, et dont le pouvoir désinfectant par oxydation est nul?

Cette remarque ne s'applique pas à *l'iodophénine*. Ce dérivé iodé de la phénacétine, dont la composition chimique n'est pas bien connue. Cette poudre brun chocolat (ou à l'état impur d'un gris-bleu), soluble dans l'eau, sent l'iode (SCHÖLVIEN), dont elle renferme 51°/₀, et elle le cède avec une telle facilité, qu'elle est beaucoup plus irritante, plus oxydante que l'iodoforme, et ressemble plus à une préparation d'iode libre qu'à de l'iodoforme (SIEBEL). Elle ne peut jamais être appliquée dans le pansement des plaies fraiches (SCHÜLLER). Quant à *l'iodopyrine* ou iodoantipyrine, c.-à-d. l'antipyrine où un atome d'hydrogène est remplacé par de l'iode, elle constitue une poudre insipide et inodore, difficilement soluble dans l'eau, et cède aussi de l'iode, mais spécialement sous l'influence de HCl. Administrée à l'intérieur elle se décompose donc facilement, mais on ne connaît rien de certain quant à sa décomposition en cas d'application externe (MÜNZER). Parmi les substances organiques iodées, dérivées de substances azotées, il nous faut encore nous arrêter un moment à *l'iodosulfate de cinchonine*, déjà produit en 1826 par JÖRGENSEN, introduit dans la pratique par YVON, sous le nom *d'antiseptol*, dans le but de remplacer l'iodoforme. Mais on ignore encore en ce jour si cette poudre cristalline, brune, insoluble, est décomposée ou non au sein de l'organisme animal. Signalons enfin, pour avoir le coeur net des succédanés azotés, la *caféine triiodée* qui, d'après SCHÖLVIEN, rappelle surtout l'iodophénine (et ne doit pas être confondue avec l'iodocaféine, recommandée par RUMMO comme excitant du coeur), *l'iodol-caféine*, *l'oxyiodométhylanilide*, à laquelle on a donné le nom clinquant *d'iatrol*, *l'iodométhylate de pyrazol*, et en tout dernier lieu *l'iodoformine*, le dérivé iodé de la méthylène-diamine-méthane, qui mérite d'être étudiée très sérieusement, parce qu'elle se dédouble si facilement en iode et en formol (BARDET). Un soupir de soulagement nous échappe à vous et à moi, en finissant l'oeuvre ingrate de parcourir cette longue série de substances complexes, dont la chimie moderne vient de doter l'arsenal thérapeutique.

Et la morale de la fable? Elle est tout simple. Les nouveaux médicaments ne valent pas les vieux. Parmi les succédanés de l'iodoforme il y en a quelques-uns qui ont de l'utilité comme moyens protectifs et agents antiseptiques. Grâce à ces propriétés ou par le fait qu'ils dégagent très lentement et en très minime quantité de l'iode (europhène, aristol, iodol) ils peuvent devenir, entre les mains du chirurgien, du gynécologiste, du laryngologiste, des remèdes utiles, mais celui qui sait hanter bien l'iodoforme et le diiodoforme, peut se passer complètement de tous les succédanés, sans faire du tort à ses malades.

III. Brome. A côté du chlore et de l'iode figure le *brome*, comme un désinfectant tout à fait identique, mais qui à cause de son état liquide et à cause de son affinité énergique pour l'albumine est encore relativement plus caustique que l'iode. Ce corps est tombé presque totalement en désuétude. Et cependant, aussitôt après sa découverte, des coryphées de la médecine, comme Andral et Magendie, se basant sur les propriétés thérapeutiques de l'iode, qui venait justement d'être découvert, prédirent au brome un avenir brillant. De nos jours quand on parle du brome, personne ne pense presque plus à la substance comme telle, mais seulement aux bromures alcalins ou aux combinaisons bromées, qui, comme nous le verrons, sont des sédatifs de premier ordre. Cependant l'on s'est servi du brome comme tel entre autres dans la désinfection des champs de bataille lors de la guerre américaine de sécession et aussi, si j'ai bon souvenir, lors de la guerre franco-allemande. Mais les propriétés fortement irritantes du brome liquide, très volatil et provoquant très vite de la toux, nous expliquent que ce corps, dans le pansement des plaies, soit regardé comme trop irritant et entièrement superflu. Quelques médecins à peine l'ont encore prescrit dans ces derniers temps, à l'état de dissolution extrême, contre la *dipthérie*. C'est ainsi par ex. que Ozanam prescrit dans cette maladie une solution de 50 milligr. de brome dans 30 c.c. d'eau (*eau bromée*) et fait prendre à l'intérieur une goutte de cette solution dans un verre à vin rempli d'eau, ou fait gargariser la gorge avec une solution de quelques gouttes dans une verrée d'eau.

Si l'on n'emploie pas, dans des buts de désinfection, des combinaisons, qui, de même que l'iodoforme, cèdent lentement du brome à l'organisme animal, c'est parce que *les combinaisons du brome sont en général des composés très stables*. Même le *chlorobromure* — un caustique très énergique, et un élément constitutif de l'onguent de Landolfi, autrefois si célèbre — est un composé stable. Les combinaisons organiques du brome ne jouissent pas d'une moindre stabilité. Ainsi

j'ai déjà appelé votre attention dans la thérapeutique générale (p. 122) sur ce fait que le *bromobenzol*, donné à l'intérieur, ne cède en aucune façon du brome et que la quantité totale de la substance employée se montre dans l'urine sous forme d'acide bromophénylmercapturique. MONNIKENDAM put également constater qu'après l'administration du bromoforme et du camphre bromé, il n'apparaît pas de brome dans l'urine sous forme de bromure alcalin. Et malgré que BINZ soit arrivé à des conclusions opposées pour ce qui regarde le bromoforme, je n'en crois pas moins devoir à ce sujet formuler le „adhuc sub judice lis est", car dans la moitié de ses expériences BINZ lui-même ne trouva pas de brome dans l'urine, après administration de bromoforme. En tout cas les composés bromés appartiennent au groupe des substances difficilement dissociables et vous ne serez donc nullement étonnés d'apprendre que les deux composés organiques bromés, qu'on ait recommandés jusqu'ici comme désinfectants, n'ont joui que d'un très médiocre succès.

Le premier de ces composés est le *bromol* ou *tribromophénol*, vanté par RADEMAKER dans le traitement antiseptique de la diphtérie, par TSCHOURILOW dans celui de l'érysipèle, et recommandé par GRIMM à l'intérieur à la dose de 100—200 mgr. 5 à 10 fois par jour comme ténifuge et comme antiseptique intestinal. Selon RADEMAKER, le bromol, administré au chien même à fortes doses (800 mgr.), se montre dépourvu de toute toxicité. Mais alors il est impossible qu'il se soit libéré du brome ou du phénol, deux substances qui ne sont rien moins qu'inoffensives, et nous devons adopter la conclusion que c'est encore une fois l'action protective, ou l'action antiseptique, qui entre en jeu, mais nullement l'action désinfectante.

On peut dire encore la même chose de *l'antisepsine* [1]), la *mono-(para)bromoacétanilide:* $C_6 H_4 Br NH (CH_3 CO)$, c.-à-d. une antifébrine, dont un atome d'hydrogène est remplacé par un atome de brome en position para. Introduite dans la pratique par CHIRONE (1888), étudiée par lui et CATTANI, elle semble aujourd'hui oubliée comme succédané de l'iodoforme, usage auquel elle devait encore une fois servir. Développant un effet très énergique sur le sang et le système nerveux, l'antisepsine possède les propriétés antithermiques et analgésiques, mais aussi les propriétés toxiques, de l'antifébrine.

[1]) Nous avons donc successivement appris à connaître un *antiseptol* (iodosulfocinchonine) et une *antisepsine* (monobromoacétanilide), mais notre arsenal thérapeutique moderne renferme encore une *antiseptine* (iodoborothymolate de zinc), une *aseptine* (acide borique mélangé de 5°/₀ de $H_2 O_2$) et un *aseptol* (acide orthophénolsulfonique ou sozolique). Nous possédons également un *désinfectol*. Est-ce que ce ne serait pas agir sagement que de ne pas se soucier de tous ces remèdes, dont les noms semblent inventés pour faire de l'impression sur le public laïque?

Parallèlement elle exerce une influence délétère sur les schizomycètes, ce qui en fait un excellent antiseptique, alors qu'elle se montre inactive vis-à-vis des ferments non organisés. Mais la question, qui nous intéresse avant tout, notamment celle de savoir si elle cède du brome, n'a été résolue par personne; conséquemment elle ne peut pas prétendre au titre d'un désinfectant capable de remplacer l'iodoforme.

3. Désinfectants et désodorisants empiriques.

J'ai rassemblé sous cette dénomination certains moyens de désinfection, qui dans la pratique semblent posséder une valeur réelle, sans que l'on soit à même d'expliquer suffisamment les processus par lesquels s'opère la désinfection, la désodorisation, etc. Bien que leur action dépende en premier lieu de conditions simplement mécaniques; de l'absorption d'odeurs mauvaises, de gaz putrides; de la condensation, etc., on ne peut cependant pas nier que des processus chimiques y sont pour quelque chose. Lors de leur application il se produit dans la plupart des cas des phénomènes d'oxydation, mais c'est une oxydation beaucoup plus lente que celle qui se fait sous l'influence des oxydants directs et indirects; et ce processus oxydant lui-même est insuffisamment connu dans sa nature et son extension.

I. Le plus important de ces désinfectants empiriques est le charbon de bois, carbo ligni, qui à l'état sec absorbe de l'oxygène, tout comme la mousse de platine. Cette absorption de l'oxygène donne lieu à une oxydation véritable, comme l'a démontré A. W. von Hoffmann, qui vit la leucoaniline se transformer en présence du charbon en rosaniline, comme Cazeneuve et d'autres le confirmèrent pour d'autres substances (H_2S). Le charbon retient les albumines, les matières colorantes, le sucre, certains métaux (les systèmes de filtration, utilisés autrefois pour purifier l'eau de pluie, qui avait parcouru des tuyaux de plomb, se composaient surtout de charbon de bois et de sable marin), le phosphore et les alcaloïdes. Il constitue un excellent moyen pour faire disparaître des odeurs désagréables, fait déjà connu depuis l'antiquité. La IIIme édition de notre pharmacopée ne fait plus mention que de charbon de bois, et le charbon animal (charbon d'os, *carbo ossium*), réellement plus actif, qui figurait encore dans la II^de^ édition, a disparu de la IIIme. Notre Pharmacopée n'exige pas que le charbon de bois, comme celui de Belloc, soit préparé au moyen d'une plante déterminée (les petites tiges du populus italica); elle exige simplement que la combustion du charbon ne laisse persister que 2°/₀ de cendres, et qu'il provienne lui-même de charbon de bois incandescent. Les sels, renfermés encore dans le charbon, ne sont

certes pas sans action et la différence constatée entre les diverses espèces de charbon dépend sans doute en majeure partie de la nature et de la quantité de ces sels.

En saupoudrant des *plaies putrides* ou des *ulcères* au moyen de *charbon finement pulvérisé*, l'odeur disparaît. En faisant prendre du charbon de bois contre les *éructations fétides*, accompagnant par ex. les fermentations anormales si fréquentes à la suite de dilatation gastrique et de catarrhe chronique de l'estomac, on obtient identiquement le même résultat.

L'emploi thérapeutique du *charbon* se déduit aisément des faits que nous venons d'exposer. Et cependant, quoique sans raison à mon avis, il n'est presque plus usité comme désinfectant externe, excepté comme *poudre dentifrice*, etc., et, en Angleterre comme en Amérique, sous forme de cataplasme de charbon de bois (pain, farine de lin, eau et charbon de bois). On l'emploie, au contraire, encore toujours avec succès à l'intérieur comme *antiseptique intestinal* contre la *diarrhée*, la *dysentérie*, les *entérites estivales*, *l'ectasie gastrique*, et en général en cas de fermentations anormales au niveau de l'estomac et de l'intestin, accompagnées de production d'acides gras volatils et de gaz putrides. A ses propriétés désinfectantes s'en joignent encore d'autres de non moindre valeur. En effet le charbon n'est pas irritant; il ne développe donc pas d'action locale en présence des tissus; par son insolubilité il représente un agent totalement inoffensif [1]), et, comme il peut être pris en grandes quantités, il est capable d'augmenter la péristaltique. En Allemagne et en France on utilise souvent à cet effet des pastilles composées de charbon de bois, de gomme et de sucre, ou des biscuits au charbon, préparés à la manière des „Peek-freean biscuits". On l'administre sous ces formes à dose de $^1/_2$ à 1 gr. plusieurs fois par jour.

Il est évident que le charbon peut rendre d'éminents services quand il s'agit de désinfecter des cadavres, des latrines, etc. Mais l'exposé de ces faits est plutôt du domaine de l'hygiène.

D'autres substances plus grossièrement divisées, possédant un grand pouvoir d'absorption, comme la tourbe et d'autres matières pareilles, rendent également des services signalés dans la pratique hygiénique en lieu et place du charbon finement divisé. Malgré donc que les propositions de NEUBER et de REDON de mettre à profit les excellentes propriétés protectrices de la tourbe dans le traitement antiseptique et désodorisant des plaies, n'ait trouvé qu'un accueil peu enthousiaste et malgré que leur *pansement à la tourbe* ne soit employé que rarement ou jamais, on ne peut cependant pas faire

---

[1]) Nous rappelons en passant que des particules de charbon peuvent être incorporées par les leucocytes et transportés ainsi aux ganglions lymphatiques, au foie, etc.

valoir d'objections fondées contre l'utilité thérapeutique d'un pareil mode de pansement.

II. SULFATE FERREUX BRUT (Sulfas ferrosus crudus). Je pourrais à la rigueur garder le silence sur ce désinfectant, dont on a tant parlé autrefois. Il n'est utilisé chez l'homme, comme moyen désinfectant, ni à l'intérieur ni à l'extérieur. Toutefois PETTENKOFER (1866) en a vivement recommandé l'usage, en temps d'épidémie cholérique, pour désinfecter les matières fécales. PETTENKOFER espérait neutraliser la fermentation alcaline des excréments cholériques, grâce à la réaction acide qui se développe sous l'influence du $FeSO_4$, et de ramener le H_2S y renfermé à la forme de FeS. Mais son espoir fut vain. Nous connaissons depuis cette époque, grâce à KOCH, le bacille du choléra, nous connaissons aussi aujourd'hui pas mal de meilleurs moyens désinfectants et bactéricides que le sulfate ferreux, que je n'ai pas voulu laisser sans mention exclusivement par respect pour l'histoire de la désinfection durant ce siècle.

III. CHLOROALUMINIUM. CHLORURE D'ALUMINIUM. Je veux enfin mentionner encore parmi ce groupe le *chloroaluminium*, qui a été peu usité chez nous, en France et en Allemagne, mais que les Anglais et les Américains prescrivirent relativement souvent. Ce corps fut autrefois prôné avec insistance dans les journaux anglais sous le nom quelque peu trompeur de *chloralum* et trouva surtout un partisan convaincu dans le prof. GAMGEE. C'est un antiseptique inorganique qui possède une grande affinité pour l'albumine et pourrait donc rendre des services comme caustique et astringent, mais qui en outre, employé sous forme de poudre, absorbe et condense. Il fut durant tout un temps en honneur dans la pratique hygiénique comme un des meilleurs moyens pour désinfecter les égoûts et les conduites d'eau, mais n'a jamais trouvé accès dans la pratique médicale.

VINGT-SEPTIÈME CONFÉRENCE.

Etude comparative des antizymotiques en rapport avec le traitement antiseptique.

Grand nombre de médicaments antizymotiques. Alcaloïdes, huiles essentielles, chloroforme, éther, formaline comme antizymotiques. Choix d'un antizymotique déterminé par le pouvoir antizymotique et toxique.

Comparaison du pouvoir antizymotique de diverses substances. Puissance bactéricide des métaux lourds, des terres alcalines et des alcalins. Tableau de Richet. Pouvoir antizymotique de diverses substances vis-à-vis de bactéries nonpathogènes, de matières virulentes et de bactéries pathogènes. Tableaux de Buchholtz, Kühn, de la Croix, Krajewski, Baxter, Sternberg, Martens, C. Paul. Énergie d'action du Cl et du sublimé. Valeur relative de ces déterminations. Associations de divers antizymotiques. Mélanges antiseptiques de Lépine et d'autres. Expériences de Biernacki. Difficulté de reporter sur les processus intraorganiques les résultats obtenus en dehors du corps relativement au pouvoir antiseptique.

Comparaison du pouvoir toxique des divers antizymotiques. Méthode de Bouchard à l'effet de déterminer la valeur thérapeutique des divers antizymotiques. Formule et tableaux de Bouchard. Objections contre la valeur pratique de cette méthode. Résultats expérimentaux.

Caractère empirique de la thérapeutique antiseptique But différent du chirurgien et du médecin. Asepsie, son importance en chirurgie. Liquides aseptiques. Indications de l'emploi des antizymotiques en chirurgie. Antiseptiques surtout avantageux pour la pratique chirurgicale. Importance de l'antisepsie en médecine interne. Impossibilité d'atteindre par l'emploi des antizymotiques dans le traitement des maladies infectieuses un effet thérapeutique dans le „milieu intérieur". Effet thérapeutique de l'antisepsie du canal intestinal (antisepsie intestinale). Evaluations de Bouchard. Doutes soulevés sur leur valeur. Explication de certains faits de traitement empirique par le pouvoir antizymotique des médicaments employés.

Messieurs. Je viens de vous présenter une à une les substances chimiques introduites dans notre arsenal thérapeutique moderne parcequ'elles font excl [illegible] du m [illegible] lement service d'antizymotique [illegible] très

respectable, rend dans un cas donné notre choix excessivement difficile. Mais vous comprendrez que l'embarras du choix augmente encore, si vous vous rappelez qu'il y a toute une série d'autres substances chimiques, qui ont été introduites en thérapeutique dans des buts tout à fait diffférents, par ex. des combinaisons métalliques, des essences, des substances volatiles, des alcaloïdes, et qui n'en possèdent pas moins à un haut degré des propriétés antizymotiques (p. 273). Pour ce qui regarde les *alcaloïdes*, vous connaissez déjà les propriétés antiseptiques des sels de cinchonine et de caféine, dont nous parlions à propos de l'antiseptol, et quoique CADÉAC reconnaisse seulement la coniine et la nicotine comme des antiseptiques véritables, nous verrons plus tard que les sels de quinine peuvent certainement compter parmi les bons antiseptiques. Mais il convient surtout d'appeler ici votre attention sur les excellentes vertus antizymotiques des essences d'une part, du chloroforme et de l'éther de l'autre, des substances volatiles en général.

C'est un fait de notoriété générale, que déjà dans les temps les plus anciens l'on se servait *d'épices et d'huiles éthérées aromatiques* pour combattre la putréfaction, pour embaumer les cadavres. C'est en se basant sur ces faits que BUCHHOLTZ d'abord, puis CADÉAC et MEUNIER, OMELCHENKO et BLACK établirent avec précision, dans une suite d'expériences instituées ad hoc, l'effet bactéricide des huiles essentielles, et surtout de leurs vapeurs. Ces auteurs aboutirent à la conclusion que les essences de canelle, de thym, de galbanum, d'opoponax, de térébenthine, de menthe, de fenouil, de lavande, de clous de giroffles, d'eucalyptus, etc... tuent les bactéries et leurs spores déjà à très forte dilution (essence de cassia 1: 4000) et neutralisent les ferments. On peut donc affirmer en toute confiance que les terpènes aussi bien que les camphènes, que le camphre de laurier aussi bien que le menthol, le cinéol, etc... représentent d'excellents antizymotiques; et dernièrement encore INGRANINI a prouvé que l'essence d'ail, le sulfure d'allyle $(C_3H_5)_2S$, est un des antiseptiques les plus puissants vis-à-vis des vibrions du choléra et de leurs spores.

Ce sont surtout les vapeurs, comme je viens de le dire, dont l'action antiseptique est la plus puissante. Quoi de plus naturel alors que les pharmacologues de nos jours, qui se sont mis avec tant d'assiduité à la recherche du meilleur des antiseptiques, se sont arrêtés à des corps gazeux, comme le chlorure de benzoyle, et le formiate d'éthyle, qui se dédoublent au contact de l'eau, et dont le dernier à l'état chimiquement pur ne semble produire aucun effet nocif (DROSSBACH)? Quoi de plus naturel encore que l'on s'est tellement préoccupé dans ces derniers temps du *for-*

maldéhyde (*formol*, *formaline*) qui a été l'objet d'une série de recherches laborieuses de la part de BERLIOZ et TRILLAT, d'ARONSOHN, de VAN ERMENGHEM et SUGG, de VANDERLINDEN et DE BUCK, de Mosso et PAOLETTI, de TOLLENS, DIEUDONNÉ etc.? Ces expériences ont donné comme résultat général, que le formaldéhyde CH_2O, qui est un corps gazeux, et dont la forme liquide représente une solution à 40°/₀ de formaldéhyde dans l'alcool méthylique, ne peut être considéré ni comme un antiseptique puissant, ni comme une substance inoffensive (POHL). Dans la pratique cependant il s'est montré un agent de premier ordre, quand il s'agit de désinfecter des lieux contaminés, des chambres, des objets. C'est un désinfectant à bon marché, dont le poids spécifique égale celui de l'air atmosphérique, qui pénètre avec la plus grande facilité partout, et dont la préparation à l'aide de la lampe de TOLLENS est excessivement simple.

Le *chloroforme*, qui a l'odeur agréable d'une huile éthérée, surpasse le formaldéhyde, les terpènes et les camphènes par son pouvoir antizymotique. Les expériences de SALKOWSKI ont démontré qu'il paralyse tous les processus fermentatifs qui reposent sur la vitalité des microorganismes. Il entrave, comme l'avait déjà avancé MÜNTZ, il y a 13 ans, à un haut degré l'action des enzymes (FOKKER); il forme, dissous dans l'eau à raison de 0,7°/₀, un excellent liquide conservateur et est parfaitement à même de tuer les microbes pathogènes, sans cependant, fait confirmé également par KIRCHNER, détruire leurs spores. D'après tout ce qui précède, il s'entend que des cultures microbiennes deviennent stériles dès qu'on les expose à une atmosphère de chloroforme ou d'éther. L'emploi thérapeutique du chloroforme comme antiseptique ne s'est pas fait attendre. DESPRÉS a appliqué le chloroforme dans la tuberculose, STEPP, WERNER, PALMA l'ont employé comme antiseptique intestinal dans la fièvre typhoïde. Ces derniers se disent assez contents des résultats obtenus par un traitement consistant à administrer toutes les heures 1 ou 2 cuillers d'eau chloroformée à 1°/₀ ou une cuiller d'un mélange de $^1/_2$ à 1 gr. avec 150 gr. d'eau. Quant à moi, je serais peu content si je vous voyais à l'avenir prêts à suivre dans votre pratique de pareilles innovations, dont l'utilité est tout à fait problématique. Ce qui a été dit du chloroforme s'applique aussi à l'éther comme antiseptique, et GIL, entre autres, n'a pas hésité à recommander des lavements d'éther dans le traitement des maladies infectieuses, qui ont leur origine dans le tube digestif.

Vous voyez donc que nous n'avons que l'embarras du choix en fait d'antizymotiques. Mais parmi cette foule de remèdes quel est celui qui mérite la préférence? voilà ce qui se demande le praticien thérapeute en paraphrasant le mot de GOETHE: „Welchem

Unsterblichen soll ich den Preis geben" (Auquel des immortels me faut-il donner le prix?). Pour pouvoir en décider, soumettons les à un examen comparatif: évaluons leur *puissance antizymotique* en même temps que leur *toxicité*.

Comparons en premier lieu les propriétés bactéricides et antifermentatives des différents antizymotiques à l'aide de tableaux synoptiques, empruntés aux travaux de BUCHHOLTZ, JALAN DE LA CROIX, KÜHN, KRAJEWSKI, BAXTER, KOCH, RICHET, MARTENS, STERNBERG, C. PAUL.

A un point de vue général, le tableu de RICHET mérite tout d'abord notre attention. Il fait connaître le pouvoir de résistance relative des bactéries cultivées dans un milieu composé d'eau de mer, de peptone et d'urine, vis-à-vis des sels de métaux lourds, de métaux alcalino-terreux et alcalins. Au premier coup d'oeil vous voyez que les propriétés bactéricides les plus énergiques appartiennent aux sels de mercure et les plus faibles aux sels de potassium.

Tableau I.

Quantité de différents sels inorganiques nécessaire pour empêcher le développement et la multiplication des bactéries.

Sels de mercure . .	5	milligrammes	par	litre.
„ „ zinc . . .	26	„	„	„
„ „ cadmium .	40	„	„	„
„ „ cuivre. . .	62	„	„	„
„ „ baryum . .	3,35	grammes	„	„
„ „ calcium . .	30	„	„	„
„ „ sodium . .	43	„	„	„
„ „ potassium .	58	„	„	„

Nous faisons suivre ici immédiatement un tableau synoptique emprunté aux travaux de BUCHHOLTZ, KÜHN et JALAN DE LA CROIX, qui sous la rubrique A signale la quantité capable de tuer et sous la rubrique B la quantité capable d'empêcher la prolifération et la multiplication des bactéries, alors que les nombres indiquent la quantité maximale de liquide dans laquelle l'unité de la substance antizymotique réussit encore à atteindre le but désiré.

Tableau II.

Propriétés bactéricides de divers antizymotiques vis-à-vis de microorganismes cultivés dans:

	Infusion de tabac (Buchholtz).		Infusion de pois (Kühn).		Bouillon de viande (de la Croix).	
	A.	B.	A.	B.	A.	B.
a. Chlore. . . . 1:	„	25000	„	„	22768	431
b. Iode. 1:	„	5000	„	„	2010	510
c. Brome 1:	„	3333	„	„	2550	336
d. Chlorure de chaux 1:	„	„	„	„	3720	170
e. Acide sulfurique. 1:	„	666	„	„	2009	190
f. Borax 1:	„	„	58	„	48	12
g. Permanganate de potasse . . . 1:	„	„	„	„	150	150
h. Sublimé . . . 1:	20000	„	„	25250	5805	1250
i. Alcool. . . . 1:	50	4,5	„	„	4,4	1,8
j. Phénol. . . . 1:	200	25	205	156	22	2,6
k. Thymol . . . 1:	2000	200	3097	„	109	20
l. Acide benzoïque. 1:	„	250	„	„	410	121
m. „ salicylique. 1:	6666	312,5	724	616	60	„
n. Borosalicylate de soude . . . 1:	„	„	934	934	72	30
o. Eucalyptol . . 1:	666,6	„	„	„	116	„
p. Essence de moutarde. . . . 1:	„	„	„	„	591	28
q. Acide picrique . 1:					1001	150

Il faut, à mon avis, attribuer une grande importance à ces expériences comparatives, instituées toutes dans un même laboratoire, celui de Dragendorff, et d'après une seule et même méthode. Elles imposent la conviction, tout comme les chiffres publiés par Miquel — et je fis chaque année remarquer ce fait à mes auditeurs, alors que le phénol passait encore pour le seul antizymotique valable — que le chlore, le brome et l'iode figurent en tête de liste en fait de pouvoir bactéricide (ils sont d'ailleurs à la fois antiseptiques et désinfectants) et que d'autre part le sublimé surpasse de loin le phénol; en effet le premier est actif en proportion de 1 sur 20000, le second seulement en proportion de 1 sur 200. La comparaison nous démontre en outre à l'évidence que le phénol est encore inférieur aux acides salicylique, benzoïque, au thymol, qu'il appartient en un mot au groupe des antizymotiques faibles.

Mais la chose con-

naître le pouvoir antizymotique en général d'une substance donnée, mais d'être renseigné sur sa propriété de tuer les bactéries pathogènes et de rendre inoffensifs les agents infectieux.

L'effet exercé par le chlore, le brome, l'iode, le sublimé, le phénol, etc. sur les bactéries d'une infusion de tabac n'est pour lui qu'une simple indication, jusqu'à un certain point même sans importance. Abordons donc la véritable puissance antizymotique, dont l'étude comparative a été faite d'abord en employant le sang d'animaux infectés, dont des épreuves de contrôle avaient

Tableau III.

Propriétés antizymotiques de différentes substances vis-à-vis de

I.	SEPTICÉMIE.			CHARBON.		VACCINE.	GERMES INFLAMMATOIRES.	MORVE.
	Sang.	*Sang.*	*Bactéries.*	*Sang.*	*Spores des bacilles.*			
a. Chlore 1:	„	„	„	„	„	600	1200	600
b. Iode 1:	10000	11520	„	12000	50 (24 heures).	„	„	„
c. Chlorure de chaux. 1:	„	20	„	„	„	„	„	„
d. Acide sulfurique . 1:	„	„	„	„	„	„	1300	1400
e. Permanganate de potasse 1:	3000	„	„	1000	20 (32 heures).	200	2000	2000
f. Silicate de soude . 1:	100	„	„	„	„	„	„	„
g. Sublimé 1:	„	400	25	„	100 (24 heures).	„	„	„
h. Sulfate ferreux. . 1:	„	20	„	„	„	„	„	„
i. Phénol 1:	100	40	10	„	20 (24 heures).	50	100	20
k. Thymol 1:	„	40	„	„	„	„	„	„
l. Acide salicylique. 1:	„	300	„	„	„	„	„	„
m. „ chromique . 1:	3000	„	„	„	„	„	„	„
	DAVAINE.	KRAJEWSKI.	KRAJEWSKI.	DAVAINE.	KOCH.	BAXTER.	BAXTER.	BAXTER.

prouvé le pouvoir infectieux ou en mélangeant le virus spécifique avec les substances antizymotiques dans des proportions différentes et en déterminant la proportion qu'il fallait ajouter au sang ou au virus pour annihiler le pouvoir infectieux. De nos jours on fait des cultures pures de bactéries pathogènes spécifiques, et on établit l'énergie que met la substance antizymotique, dissoute dans le milieu de culture, à tuer bactéries et spores. Puis on s'assure si les bactéries sont bien mortes ou si elles sont restées en vie, et dans cette dernière occurrence, on examine si les quantités d'antizymotique, incapables de les tuer, ne sont pas parvenues à modifier leurs propriétés biologiques jusqu'au point de leur enlever toute nocivité. A cet effet c'est encore une fois l'essai d'inoculation chez l'animal vivant qui doit trancher la question. C'est ainsi que furent obtenus les résultats consignés dans le tableau III (p. 412), emprunté aux expériences de DAVAINE, KRAJEWSKI, KOCH et BAXTER. Ce tableau se rapporte aux agents d'infection spécifique qui provoquent la septicémie, le charbon, la morve, qui jouent un rôle dans la vaccine ou qui déterminent une inflammation locale de nature infectieuse. La concentration à laquelle la substance antizymotique est capable d'empêcher l'infection est ici encore une fois exprimée dans le rapport de 1 à la quantité totale du liquide qu'indiquent les chiffres.

Le résultat ne diffère guère de ceux obtenus antérieurement. Le chlore, le brome, l'iode et le sublimé développent l'effet le plus intense sur toutes ces matières infectieuses, ces échantillons de sang, etc., tandis que le phénol, d'après toutes les observations se trouve au bas de l'échelle. Mais en même temps, si l'on compare un seul et même antizymotique dans les différentes colonnes, l'on remarque aussitôt, phénomène tout à fait naturel, le pouvoir de résistance variable des différents agents infectieux. Il en ressort clairement qu'il ne suffit pas d'aller à la recherche d'antizymotiques en général, mais que pour chaque agent infectieux, pour chaque bactérie pathogène il faut tâcher de trouver l'antizymotique auquel ils résistent le moins.

Dans tous les tableaux qui suivent l'action des différents antizymotiques est comparée vis-à-vis d'une seule et même espèce, d'un seul et même groupe de microbes pathogènes. Le tableau suivant donne cette action vis-à-vis des microbes de la suppuration en général, basée sur des expériences faites avec des cultures impures d'une ou de plusieurs espèces déterminées.

Tableau IV.

Puissance antizymotique de différentes substances
vis-à-vis des microbes pyogènes.

1. Sublimé 1 : 20000 (1 : 40000).
2. Permanganate de potasse 1 : 834.
3. Iode 1 : 500 (1 : 4000).
4. Créosote 1 : 200.
5. Phénol
6. Acide chlorhydrique } 1 : 100 (1 : 500).
7. Chlorure de zinc 1 : 50.
8. Perchlorure de fer ($Fe_2 Cl_6$)
9. Acide salicylique } 1 : 25 (1 : 200).

Les nombres intercalés entre parenthèse donnent la proportion à laquelle les substances susdites n'empêchent pas le développement ni la multiplication des bactéries, mais rendent les cultures inoffensives.

(STERNBERG).

Le tableau suivant se rapporte à des cultures pures de staphylocoque pyogène doré et de streptocoque pyogène blanc :

Tableau V.

Puissance antizymotique de différentes substances
vis-à-vis du staphylococcus pyogenes aureus et du streptococcus pyogenes albus.

1. Iode 1 : 10000.
2. Thymol 1 : 5000.
3. Nitrate d'argent
4. Sublimé } 1 ; 1000.
5. Acide benzoïque 1 : 500.
6. Acide salicylique 1 : 300.
7. Phénol
8. $Fe_2 Cl_6$ } 1 : 100.
9. Essence de térébenthine 1 : 50.
10. Chlorure de zinc 1 : 20.
11. Acide borique 1 : 25.

(MARTENS).

La comparaison des tableaux IV et V, dont la connaissance intéresse avant tout le chirurgien, est très importante. Elle nous montre, indépendamment du fait qu'encore une fois le sublimé et l'iode arrivent en première ligne, que le pouvoir de résistance des microbes varie avec la pureté ou l'impureté des cultures. Les microbes, par exemple, de la suppuration pris ensemble sont déjà tués par une solution de sublimé 1 sur 20000, tandis que le staphylocoque pyogène doré exige pour être détruit une solution 1 sur 1000, soit une quantité de sublimé 20 fois plus

grande. Au contraire, le même staphylocoque est détruit dans une solution d'iode 1 sur 10000, alors que pour tuer les microbes de la suppuration réunis, il faut une quantité 20 fois plus forte.

En outre le tableau IV nous fournit parfaitement l'explication d'un phénomène déjà observé en 1874 à la clinique de THIERSCH, c'est-à-dire que les microbes continuent à se développer luxurieusement sous le pansement salicylique, alors que la guérison des plaies ne laisse rien à désirer et qu'il n'y a nullement question de pus. Les microbes ne sont donc pas détruits, mais rendus inoffensifs.

Enfin je vous citerai un tableau ayant rapport aux agents producteurs de maladies internes graves.

Tableau VI.

Pouvoir antizymotique de diverses substances vis-à-vis de:

Bacille typhique	et	Vibrion de choléra.
1. Sublimé 1: 20000	. . . .	1: 10000.
2. Sulfate de quinine 1: 800	. . . .	1: 5000.
3. Phénol 1: 200	. . . .	1: 400.
4. Acide chlorhydrique 1: 100.	.	Sulfate de cuivre 1: 500.
5. Chlorure de chaux 1: 20.		(PAUL).

Vous devez, Messieurs, prendre ces tableaux pour ce qu'ils valent: pour des faits et des chiffres obtenus par un examen comparatif, et rien de plus. *Leur valeur pratique n'est pas garantie.* En effet, quand à un moment donné vous aurez à combattre l'influence d'un microbe déterminé, d'un virus quelconque, vous aurez encore à tenir compte des conditions où se trouve en ce moment même le microbe, conditions qui règlent l'intensité de son pouvoir de résistance. Vous devrez tenir compte de l'âge du microbe, du milieu de culture dans lequel il s'est développé, de l'humidité plus ou moins forte du milieu où il se trouve, du nombre des individus en présence, avant de pouvoir décider si les quantités mentionnées dans les tableaux vous feront atteindre le but voulu ou bien s'il vous *faut* des quantités plus fortes ou si au contraire des doses plus petites *suffiront.* Encore vous ai-je exposé le problème dans sa forme la plus simple et n'ai-je essayé que de vous donner des indications pour fixer un choix qui ne tient compte que de la manière de *rendre inactifs les microorganismes et les agents infectieux eux-mêmes.*

Arrêtons nous encore un instant au problème formulé ainsi dans une forme très simple, et
antizymotique à part, demando

portions déterminées des différents antizymotiques ne pourrait pas nous ménager des effets que ne pourrait fournir, à dose égale, aucun des moyens isolés. En posant cette question je n'ai pas en vue des combinaisons chimiques des différents antiseptiques les uns avec les autres, et je ne vise ni la ***diaphthérine*** (oxyquinoline-aseptol, sozolate d'oxyquinoline, Emmerich), ni ***l'antiseptine*** (l'iodo-borothymolate de zinc, Squibb) ni d'autres corps d'une composition analogue. La question, qui nous intéresse, a rapport à des mélanges, et se pose d'elle même, quand nous comparons les propriétés antizymotiques de la créosote — un mélange naturel — à celles du phénol et du crésol; celles de la créoline à celles de la naphtaline; quand nous nous pénétrons des théories des anciens par rapport aux médicaments adjuvants et que nous nous rappelons „que par la combinaison de quantités déterminées de substances à action identique nous pouvons obtenir un effet thérapeutique dont sont incapables les petites doses isolées des mêmes médicaments" (Thérapeutique générale, p. 151, 208). Lépine, le premier, s'est engagé dans cette voie en ce qui regarde les antizymotiques. Il put se convaincre qu'un mélange de différents antizymotiques parvient à tuer le bacillus subtilis alors qu'aucune des substances indiquées, prise isolément et à dose égale, ne peut déterminer cet effet. Dans ce mélange de Lépine il entre du brome, du chloroforme, et bien que je ne puisse m'empêcher de douter que l'eau bromée à 1 sur 10000 et l'eau chloroformée à 2 sur 1000 soient capables de développer par elles-mêmes une action antiseptique suffisante, ce doute n'enlève rien à la valeur du principe, mis en pratique par Lépine. Plus tard Rotter, Christmas et Respont, Camazzani ont recommandé dans le même but d'autres mélanges. Nous en donnons ci-dessous la composition.

Mélanges antiseptiques de

Lépine.	Rotter.	Christmas.	Camazzani.
Pour 1 litre d'eau.	Pour 1 litre d'eau.	Pour 100 c.c. d'eau.	A l'état sec.
Sublimé 10 mgr. Ac. salicylique 1 gr. Phénol 1 gr. Acide benzoïque 500 mgr. Chlorure de chaux 50 mgr. Brome 100 mgr. Chloroforme 2 gr.	Sublimé 50 mgr. Sel marin 250 mgr. Phénol 2 gr. Chlorure de zinc Sulfophénate de zinc āā 5 gr. Acide borique 3 gr. Thymol 100 mgr. Ac. citrique 100 mgr.	Phénol 8 gr. Acide salicylique 1 gr. Essence de menthe 10 gttes. 1 : 500 tue les bacilles du charbon. 1 : 200 tue les microbes de la suppuration.	Iodoforme 55 gr. Acide salicylique Sousnitrate de bismuth āā 20 gr. Camphre 5 gr.

Mentionnons encore le fait que Réverdin a proposé un mélange d'acide phénique (2) et de résorcine (1) sous le nom de *phénolrésorcine*; qu'il y a des mélanges antiseptiques préparés par Christmas sous le nom de *phénosalyls*, dans lesquels entrent non seulement du phénol, de l'acide salicylique et du menthol, mais encore de l'acide acétique (ou lactique), du thymol et de l'eucalyptol; et que la *salubrine*, recommandée récemment par Seve et Ribbing comme un antiseptique excellent dans le pansement des plaies, a la composition suivante: acide acétique 2, éther acétique 25, alcool rectifié 50, eau distillée 25.

Pour vous signaler en même temps encore d'autres faits acquis, j'appellerai votre attention sur les observations de Laplace, de Mattei et Scala, dont il ressort qu'une solution de sublimé gagne en pouvoir antizymotique quand on y ajoute une certaine proportion d'acide chlorhydrique dilué ou d'acide tartrique.

La raison d'être de cette application pratique est pleinement mise en évidence par les expériences de Biernacki. Cet auteur rechercha comment la cellule de levûre se comporte en présence d'une combinaison d'antiseptiques, après avoir d'abord déterminé le pouvoir antifermentatif et la stimulation de la fermentation, exercés par chaque substance isolée. Il aboutit ainsi aux conclusions suivantes, confirmées par un grand nombre d'observations:

1. La combinaison de divers moyens antiseptiques les uns avec les autres exagère leur pouvoir antizymotique, qui s'élève en proportion directe avec le nombre d'antiseptiques entrant dans la combinaison.

2. La combinaison de substances organiques avec des substances inorganiques est plus active que celle des premières entre elles seules.

Dans la pratique de la désinfection et de l'antisepsie l'on est donc autorisé à plus d'un point de vue à préférer les mélanges de substances antiseptiques aux antiseptiques isolés.

Inutile de faire remarquer que chaque fois qu'on employera ces mélanges dans le but de tuer des microbes, de stériliser des cultures et de rendre inoffensifs des agents infectieux, il faudra tenir non seulement compte des conditions spéciales sous lesquelles les agents infectieux se trouvent dans chaque cas donné, mais aussi du véhicule, dont on se sert pour appliquer le mélange antiseptique. Les recherches de Lenti ont prouvé en effet que le pouvoir antiseptique d'une substance donnée est généralement entravé, si nous employons comme véhicule, au lieu de l'eau, de l'alcool, de la glycérine ou de l'huile d'olives.

En réfléchissant, Messieurs, à ce fait que dans un cas déterminé les conditions, dans lesquelles se trouvent les agents infectieux dans l'organisme vivant, et leur nombre échappent presque totale-

ment à notre examen, vous comprendrez quelle difficulté entourera le choix d'un antlseptique, quand il s'agira d'arrêter le développement d'un microorganisme ou d'un agent infectieux circulant à l'intérieur du corps et d'en empêcher la prolifération. Toutes les expériences de laboratoire, faites au moyen de cultures, ne sont souvent pas à même de vous fournir ne fût ce que des simples indices de la voie à suivre. Règle générale, on s'expose à une déception toutes les fois que l'on recourt à l'administration d'antizymotiques en se guidant exclusivement sur des expériences instituées en dehors de l'organisme. CHAMBERLAND et STRAUSS trouvèrent qu'une dose excessivement faible de chloral hydraté rend absolument impossible le développement des bacilles du charbon. Et néanmoins des lapins, inoculés avec le même bacille, dont l'organisme est saturé de chloral, „inondé de flots de chloral" succombent plus rapidement que les témoins non chloralisés. Le pneumocoque ne peut supporter pour ainsi dire le sublimé, et cependant les syphilitiques, qui sont encore une fois saturés de mercure, meurent de pneumonie croupale infectieuse et même souvent beaucoup plus vite que le pneumonique ordinaire.

Le pouvoir antizymotique de substances déterminées vis-à-vis d'un virus donné ne peut donc être évalué que par des expériences instituées sur l'animal ou l'homme vivants. Mais il devient temps de prendre aussi en considération *l'action toxique.* En effet, le pharmacothérapeute n'a pas à résoudre des problèmes purement scientifiques mais bien pratiques. En employant des antizymotiques il veut secourir le malade; il ne peut donc pas les employer à des doses telles que le remède deviendrait pire que le mal, et quand il aura à choisir entre deux antiseptiques de la même valeur, il prendra naturellement le moins toxique des deux. Du moment que le pouvoir antiseptique de diverses substances lui est connu par une étude comparative, il doit se mettre à l'oeuvre pour connaître leur toxicité. La relation alors entre ces deux propriétés fondamentales seule lui pourra servir de base pour fixer la *valeur relative de chaque substance dans la pratique médicale.*

BOUCHARD a d'une façon très ingénieuse tâché de montrer comment on peut s'y prendre. Veut-on comparer la puissance antizymotique et bactéricide de deux (ou de plusieurs) substances vis-à-vis d'un certain microbe, on prépare une culture de ce microbe dans du bouillon et l'on détermine la quantité minimale de chaque substance nécessaire pour stériliser dûment un litre de ce bouillon. On obtient ainsi un rapport entre deux substances qu'on peut nommer P. On prend ensuite les mêmes substances et on les injecte dans le sang du lapin pour déterminer la dose la plus faible capable d'occasionner la mort d'un kilogramme du poids de l'ani-

mal. On obtient ainsi des chiffres permettant de calculer facilement le rapport toxique, que l'on peut appeler T. En divisant alors T par P, on trouve le rapport V, c'est-à-dire la relation qui existe entre la valeur antiseptique des deux substances examinées. Supposons qu'on ait à lutter contre le bacille pyocyanogène à l'intérieur de l'organisme. Le biiodure de mercure et le βnaphtol sont notamment des antizymotiques très appropriés à ce but. Or on trouve que pour stériliser un litre de bouillon, renfermant la culture du bacille pyocyanogène, il faut 25 mgr. de biiodure de mercure et 400 mgr. de βnaphtol. Le rapport antizymotique P entre les deux substances est donc $\frac{400}{25}$, c.-à-d. que le biiodure de mercure montre vis-à-vis du bacille pyocyanogène un pouvoir antizymotique 16 fois plus énergique que celui du βnaphtol. En injection intraveineuse, la dose mortelle la plus faible du biiodure pour le lapin est 15 mgr., celle du βnaphtol 3800 mgr. Le rapport T est donc $\frac{3300}{15}$ c.-à-dire que le biiodure de mercure est 220 fois plus toxique que le βnaphtol pour l'unité de poids de lapin. En d'autres termes, le βnaphtol est 220 fois moins dangereux que le biiodure de mercure, mais il a une puissance antiseptique 16 fois moindre. Il se prête donc mieux aux usages pratiques de l'antisepsie interne que le biiodure et, administré à des doses qui ne mettent nullement la vie en danger, le βnaphtol a une valeur pratique antiseptique $\frac{220}{16}$ fois c.-à-d. 14 fois plus grande que la combinaison mercurielle.

Bouchard est allé encore plus loin; il a déterminé la plus faible dose à laquelle les différents antizymotiques, après injection intraveineuse, déterminent des troubles fonctionnels du coeur, des organes respiratoires, etc... Il appelle cette dose la dose pathologique et constitue au moyen de données expérimentales le tableau VII, qui suit:

Tableau VII.

Valeur relative de quelques antizymotiques dans la pratique thérapeutique.

	Dose antiseptique. *Sur 1000 gr. de bouillon infecté.*	Dose toxique (mortelle). *Sur 1000 gr. de lapin.*	Dose pathologique (toxique). *Sur 1000 gr. de lapin.*
Iodoforme. . . .	1,270 mgr.	500 mgr.	50 mgr.
Iodol	2,700 „	2570 „	1240 „
Naphtaline . . .	1,310 „	3400 „	1000 „
β-naphtol	400 „	3800 „	1100 „
α-naphtol . . .	100 „		[illegible]

Si, d'après ce tableau, l'on calcule la valeur relative, dans la pratique antizymotique, du naphtol α, du naphtol β et de la naphtaline, on voit que le naphtol α est un antizymotique 2, 3 fois plus puissant que le naphtol β et 12 à 13 fois plus actif que la naphtaline.

A mon avis, il ressort clairement de ce travail intéressant de BOUCHARD que les antizymotiques faibles ont au point de vue de la thérapeutique une valeur plus grande que les antizymotiques forts. Mais ces expériences ne comportent pas de plus amples conclusions. Car, à vrai dire, le rapport V n'est qu'un indice; rien de plus. En effet la puissance antizymotique P ne repose pas sur des expériences instituées sur l'organisme vivant, mais seulement sur des expériences in vitro. Nous ne pouvons donc nullement nous fier à ce résultat quand il s'agit de déterminer la valeur thérapeutique d'une substance. En outre on ne peut se fier à la valeur de T que lorsqu'on a affaire à des substances à action physiologique identique, c.-à-d. à des substances qui présentent vis-à-vis des mêmes organes et groupes organiques une affinité de même ordre. On peut donc compter sur le facteur T, si l'on compare l'iodoforme avec l'iodol, la naphtaline avec les naphtols α et β; mais en établissant un parallèle entre les doses mortelles des mercuriaux et de l'iodoforme, entre celles de l'iodoforme et du naphtol, on compare des unités au fond incomparables. Certes toutes ces substances sont toxiques, mais chacune exerce sa toxicité d'une façon tout à fait spéciale. Ce n'est pas le fait brutal de la destruction d'un organisme total par des agents chimiques qui nous permet de pénétrer la nature de cette action, mais seulement la connaissance exacte du mécanisme par lequel s'opère la destruction et des processus qui l'accompagnent. Je me suis déjà élevé à une autre occasion contre la non prise en considération de cette nuance différentielle, lorsque j'ai fait valoir cet oubli comme un grief important contre les conclusions relative au rapport entre le poids atomique et l'intensité de l'action physiologique (Thérapeutique générale, p. 45). Mais, dans les conditions actuelles, cet oubli a des conséquences encore plus importantes, parce que nous n'administrons pas les antizymotiques à des lapins normaux mais bien à l'homme malade. Je sais a priori que chez ce dernier certains organes peuvent montrer une sensibilité extraordinaire, d'autres un pouvoir de résistance anormal; je ne puis donc pas me laisser induire en erreur par des expériences séduisantes instituées chez l'animal aussi bien qu'in vitro et me baser sur elles pour administrer des médicaments antizymotiques à dose déterminée chez l'homme malade, car des facteurs tout à fait autres que dans mes expériences sont ici en jeu. C'est encore à

ce côté de la question que s'appliquent les mots pleins de bon sens de M Robin „qu'en matière d'antisepsie cellulaire, d'antisepsie intérieure, on ne peut pas conclure du laboratoire à la clinique." Si donc les facteurs P et T possèdent une signification tellement ambiguë, il faut en convenir que la formule $V = \frac{T}{P}$, quoique ayant sa raison d'être à un point de vue abstrait, n'a pas d'autre valeur au point de vue pratique que les chiffres et les points d'un examen comparatif n'en ont pour la valeur pratique du candidat.

Si par hasard vous trouvez les résultats de cet examen expérimental comparatif relativement maigres et insuffisants; si vous croyez qui je trouve du plaisir à vous conduire à travers un labyrinthe, je vous donnerai à réfléchir aux propositions qui suivent: 1°. que les observations expérimentales citées ont une grande valeur pour la pratique de l'hygiène et peuvent nous guider dans la désinfection hygiénique; 2°. qu'au point de vue thérapeutique les trois faits suivants, bien élucidés, reposent aujourd'hui sur une base expérimentale et présentent une grande importance au point de vue du choix d'un antizymotique, à savoir: *a*) les antizymotiques faibles, par suite de leur moindre toxicité surpassent généralement en puissance thérapeutique les antizymotiques forts; *b*) des doses d'antizymotiques inactives par elles-mêmes acquièrent par leur combinaison une action antizymotique plus énergique; *c*) des doses d'antizymotique insuffisantes par elles-mêmes pour détruire un microbe déterminé peuvent rendre ce dernier inoffensif.

Ces faits, qui prouvent qu'avec des antizymotiques faibles et probablement donc aussi dépourvus de nocivité vis-à-vis de l'organisme humain, l'on pourra obtenir l'action antizymotique désirée, ont une grande importance au point de vue de l'avénement d'une thérapeutique antiseptique rationnelle.

Entretemps la thérapeutique antiseptique moderne n'a pas encore dépassé le stade de l'empirisme. Et si, vous plaçant à ce point de vue empirique, vous soulevez encore une fois la question de savoir quel est le meilleur antiseptique, je me vois forcé, avant d'essayer une réponse, de vous interroger à mon tour pour savoir notamment quel est le but auquel devra servir votre thérapeutique antiseptique. J'établis en effet avant tout une grande différence entre *le but du médecin et celui du chirurgien dans l'emploi de la thérapeutique antiseptique*. Le dernier doit avant tout tâcher de mettre en pratique l'asepsie. Quand il opère, il doit avoir soin que les instruments, les vêtements, les mains, le pansement soient d'une propriété irréprobable, totalement à l'abri de t[illegible] infection. Il n'a besoin à cet effet de faire toucher au ma[illegible] ue, ni sublimé, ni phénol, ni [illegible]

une action toxique ou nuisible. N'oubliez pas en effet que beaucoup de moyens antizymotiques sont irritants et diminuent par leur présence le pouvoir de résistance des tissus vis-à-vis des agents infectieux. Abstraction faite de toute action toxique résorptive, ils peuvent produire une action nocive locale et favoriser l'implantation dans les tissus du staphylocoque, etc. *Asepsie* voilà quel doit être le mot d'ordre; et une solution physiologique stérilisée de Na Cl voilà le liquide que le chirurgien doit employer de préférence dans ses opérations. Ne me demandez pas comment il faut préparer une pareille solution saline, si l'on doit faire usage à cet effet des appareils de filtration de CHAMBERLAND, ou si l'on peut partir du carbonate sodique ordinaire (récommandé par BERGMANN à dose de 10 à 15 gr. par litre d'eau pour désinfecter les instruments), auquel on ajoute du HCl jusqu'à neutralisation, d'après la méthode de HEYMANS; n'insistez pas sur la question si l'on peut employer avec autant d'avantage que ces solutions salines de l'eau stérilisée par ébullition et renfermant du peroxyde d'hydrogène 1°/₀, ni sur celle de savoir, si les objets de pansement doivent être stérilisés préalablement dans l'air surchauffé (fours à désinfection), car ce sont là toutes questions d'exécution pratique, dont je n'ai pas à tenir compte pour le moment. Je n'ai qu'un seul fait à établir ici, c'est que *le chirurgien ne peut recourir à la thérapeutique antiseptique* que quand il est appelé à soigner *des plaies infectées*, *septiques*. Il doit alors mettre à la fois en pratique l'asepsie et l'antisepsie. Le choix de l'antizymotique sera dicté en partie par l'étendue, le siège, l'habitus des plaies etc., en partie par les opinions personnelles du chirurgien, opinions qui, non chez tous mais du moins chez le plus grand nombre, sont dominées par les fluctuations du jour. Le chirurgien règlera encore jusqu'à un certain degré son choix d'après qu'il trouvera plus d'avantage à utiliser pour le traitement des plaies une substance pulvérulente ou un liquide. De nos jours, pour autant que je puisse en juger, ce sont l'acide borique, le sublimé et l'iodoforme, qui sont surtout en honneur. Le temps nous dira si leur succès sera durable. Mais il est inutile d'insister plus amplement sur le fait qu'ils constituent des armes à double tranchant.

Le médecin se trouve dans des conditions tout à fait autres que le chirurgien. Je laisse totalement de côté son intervention comme hygiéniste, mais comme thérapeute il n'est jamais appelé que dans les cas où l'infection est déjà consommé. Or, vous savez que provisoirement dans le traitement des infections, tant aiguës que chroniques, on ne peut pas accorder grand crédit aux antizymotiques. Je vous ai déjà antérieurement expliqué pourquoi, à mon avis, *l'on peut dans le traitement des maladies infectieuses attendre de*

plus grands succès d'une médication spécifiquement antagonistique que d'une médication spécifiquement bactéricide. Supposez que le but encore irréalisé et apparemment irréalisable, auquel vise cette dernière médication, soit réellement atteint. Supposez que contre chaque bactérie pathogène nous possédions un antizymotique spécifique ou un mélange spécifique de divers antizymotiques, capables de détruire les bactéries dans le milieu intérieur ou des les y rendre inoffensives, sans faire le moindre tort à l'organisme; nous ne parviendrons néanmoins jamais encore à éteindre l'incendie; nous ne pourrons qu'en empêcher l'extension. Malgré que dans l'administration d'un bactéricide spécifique l'on soit dans les conditions d'un traitement direct, on est loin d'obéir dans ce cas à l'indication causale (p. 237, 270).

Nous ne pouvons répondre à l'indication causale que lorsque les microbes pathogènes n'ont pas encore pénétré à l'intérieur de l'organisme, dans le „milieu intérieur". S'ils siégent encore à la surface externe dans laquelle on doit comprendre, au sens physiologique du mot, tout le tractus intestinal, si leurs produits de désassimilation ne sont encore que peu ou pas repris par le sang, *on peut encore*, théoriquement parlant, s'attendre *à un succès thérapeutique de la part de la médication antizymotique.* C'est ce qu'a compris parfaitement Bouchard, lorsqu'il a mis en évidence la valeur thérapeutique de *l'antisepsie intestinale.* C'est avec une rare compétence, s'appuyant sur une multitude d'expériences, que le même auteur a déterminé la valeur antiseptique des différents antizymotiques, qui peuvent servir à cette antisepsie intestinale. Il suppose dans ce cas que le contenu semi-liquide de l'intestin correspond, chez l'homme adulte, à environ 6 litres et il compare ce contenu à un bouillon qu'il s'agit de stériliser. S'aidant des observations déjà signalées plus haut, il est parvenu à formuler, pour l'antisepsie intestinale, le tableau suivant:

Tableau VIII.

Exposé comparatif des doses de quelques médicaments antizymotiques, capables d'antiseptiser le canal intestinal.

	Dose antiseptique.		*Dose toxique.*	*Dose pathologique.*
Iodoforme .	6 × 1,27	7.62 gr.	32.5 gr.	3.25 gr.
Iodol	6 × 2.75	16.60 „	141.05 „	80 „
Naphtaline.	6 × 1.51	9.06 „	211 „	65 „
α-naphtol. .	6 × 0.40	2.40 „	247 „	71 „
β-naphtol. .	6 × 0.10	0.60 „	211.75 „	65 „

Les objections que nous avons tantôt fait valoir contre la formule T ont ici également leur raison d'être. Et malgré que les chiffres de Bouchard correspondent très bien à ceux fournis par l'expérience clinique, qui nous apprend que les naphtols α et β et la naphtaline sont de bons antizymotiques intestinaux, il n'en est pas moins vrai que la naphtaline mérite la préférence aux naphtols α et β, quoique, d'après la formule de Bouchard, elle possède une puissance antiseptique moindre. On n'a pas de peine à expliquer ce fait, car la naphtaline n'est pas absorbée comme telle et dans la pratique de l'antisepsie intestinale, de même que dans l'usage thérapeutique des anthelmintiques, il faut naturellement tenir compte de la plus ou moins grande solubilité des médicaments dans le tractus intestinal. Les déterminations des doses toxiques et pathologiques de Bouchard se rapportent au contraire à des substances introduites et dissoutes dans le sang. Vous constatez encore une fois l'excessive complication des problèmes que la thérapeutique a à résoudre et la difficulté qu'il y a de fournir des indications cliniques précises en se basant sur des considérations théoriques et expérimentales.

Mais il faut, d'un autre côté, reconnaître que toutes ces expériences nous fournissent une meilleure interprétation de nos méthodes thérapeutiques. Le bon effet obtenu par le calomel dans le traitement des états infectieux et des fermentations anormales de l'intestin chez les nourrissons et dans le traitement de la fièvre typhoïde, l'effet avantageux des purgatifs dans les catarrhes chroniques rebelles et dans la diphtérie de l'intestin aussi bien que dans l'urémie et dans les auto-intoxications, tous ces effets peuvent en grande partie s'expliquer par l'antisepsie intestinale, opérée par ces médicaments.

Vous comprendrez donc que, tout en abondonnant la description des antizymotiques dans le sens étroit du mot, nous n'en avons pas fini avec l'antisepsie et les propriétés antiseptiques des remèdes. A maintes reprises nous aurons à y revenir, en traitant des médicaments, qui appartiennent à un tout autre ordre de notre schéma pharmacothérapeutique, mais dont l'effet thérapeutique ne peut être bien compris qu'en tenant compte de leurs propriétés antiseptiques.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE DU TOME I.
(Pharmacothérapie générale et Parasiticides.)

A.

Abrastol (Voyez *Asaprol*).
Absorption (Voyez *Résorption*).
Accoutumance.
Anrep (B. von): Ueber chronische Atropin-vergiftung, Pflügers Archiv f. Physiol. 21, p. 185.
Donders (F. C.): De harmonie van het dierlijk leven eene openbaring van wetten. Utrecht, v. d. Post 1849.
Rossbach (M. J.): Ueber die Gewöhnung an Gifte, Pflüger's Archiv f. Physiol. 21, p. 213.
Scofone, Toxicité comparée de la digitaline, Travaux du Laboratoire de thérapeutique experimentale de Génève I, p. 196.
Acétone résorcine-salicylique.
Répond: Corresp. Blatt d. Schweizer Aerzte 1883, cité par Nencki, Archiv f. exp. Path. 20, p. 384.
Acetonitrile.
Lang, Ueber die Umwandlung des Acetonitrils, Archiv. f. exp. Path. 34, p. 247.
Action medicamenteuse, Théorie de l'.
Alms (H.): Die sensible und motorische Peripherie in ihrem Verhalten gegen die Körper der Physostigmin-Gruppe einerseits und der Atropin-Cocain-Gruppe andererseits, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1888, p. 416—424.
Arndt (R.): Bemerkungen uber Kraft und auslösende Kraft im besonderen, Greifswald 1892, Julius Abel; Biologisches Grundgesetz, Natw. Rundschau 1894, p. 618.
Biernacki (K.): Ueber die Eigenschaft der Antiseptica die Alkohol-Gährung zu beschleunigen etc. Pflüger's Archiv. f. Phys. 49, p. 112.
Brunck (O.): Ueber Ozonbildung bei höhern Temperaturen, Berichte der D. chem. Gesellsch. 1893, p. 1790; Naturw. Rundschau 1893, p. 499.
Cantani (A.): Manuale di farmacologia clinica, 2a Edizione, 1885 I, p. 33.
Hirschfeld (E.): Ueber die Einwirk. des künstlichen Magensafts auf Essigsäure- und Milchsäure-Gährung, Pflüger's Arch. f. Phys. 47, p. 510.
Kunkel (A. J.): Ueber eine Grundwirkung von Giften, Pflüger's Archiv. f. Phys. 36, p. 353.
Mosso (U.): Action de quelques alcaloïdes sur la germination des graines et sur le developpement successif de la plante, Arch. italiennes de biologie 21, p. 231.
Ostwald (W.): Ueber Autokatalyse, Naturw. Rundschau 1891, p. 29.
Rossbach (M. J.): Untersuch. üb. die physiol. Wirk. des Atropin und Physostigmin, Pflüger's Archiv. f. Phys. 10, p. 403.
Schmiedeberg (O.): Grundriss d. Arsneimittellehre, 1895 p. 4.
Schulz (H.): Ueber Hefegifte, Pflüger's Archiv. f. Phys. 42, p. 517; Zur Lehre v. d. Arznei-wirkung, Virchow's Archiv 108, p. 427; Aufgabe und Ziel der modernen Therapie, D. med. Woch. 1890, n°. 1—4.
Stokvis (B. J.): La chimie dans ses rapports avec la pharmacothérapie et la màtiere médicale, Communic. au Congres internat. méd. de Rome, Presse médicale 14 avril 1894.
Sullivan (C. O.) and Thompson (Fred. W.): Invertase, Journ. of the chem. Society 57, p. 853, Naturw. Rundschau 1891, p. 83.
Tappeiner (H.): Lehrbuch d. Arsneimittellehre, 1890 p. 3.
Voyez aussi *Age*, *Chimique* (Structure), *Jeûne*, *Température*.
Age, Influence de l'.... sur l'action médicamenteuse.
Durst (A.): Grundzüge d. Arsneidosenlehre und einer dosologischen Arithmetik, Munchen 1895.
Falck (F. A.): Ueb. den Einfluss des Alters auf die Wirk. des Strychnins, Pflüger's Archiv. f. Physiol. 34, p. 525; ibid. 36, p. 285.

Whelpley: Dosage des médicaments pour les enfants, etc. Nouv. remèdes 1894, p. 475.
Aïrelle, voyez *Myrtille.*
Aïrol.
Lüdy. Sur les proprietés physico-chimiques de l'aïrol. Nouv. remèd. 1895, p. 152.
Haegler, L'aïrolo, nuovo succedaneo dell' iodoformio, Policlinico medico, Supplem. 1895, p. 719.
Alcaloïdes (comme antiseptiques).
Cadéac, Sur l'action antiseptique des alcaloides, Annaire de thérap. 1892, p. 249.
Alphol.
. . . . Sur l'alphol, Nouv. remèdes 1894, p. 329.
Antagonisme.
Baum (H.): Zur Lehre vom Antagonismus, Dissert. Rostock, 1892.
Brunton (T. Lauder): Handb. d. allg. Pharmakol. u. Therapie, übersetzt von J. Zechmeister, Leipzig 1893, p. 549.
Brunton (T. L.) and Cash (J. T.): General results of the action of acid and alkali on muscle, dans Contribut. to the knowledge, etc. Philosoph. Transact. of the R. S. 1884 p. 236; On the relative action of alkalies and alkaline earths on muscle, ibid. p. 238.
Morat, Les poisons antagonistes, Revue scientifique 1892, 23 juillet.
Nasse (O.): Ueber Antagonismus, Sitz. d. nat. f. Gesellsch. zu Rostock, Rostocker Zeitung 1892, n°. 275.
Rossbach (M. J.): Neue Studien üb. den physiol. Antagonismus der Gifte, Pflügers Arch. f. Phys. 21, p. 1.
Stokvis (B. J.): Ueb. den gegenseitigen Antagonismus von Giften und Heilmitteln und die combinirte Wirkung gegenseitig antag. Mittel, Internat. Beitr. z. Wiss. Med. *Virchow's* Festschrift III, p. 349, 1891.
Antisepsine.
Cattani et Chirone, Husemann's Jhrb. üb. die Fortschritte d. Pharmakol. u. Toxicol. (Virchow u. Hirsch Jhrb.) 1889, I, p. 406,
Chirone (V.): Azione biologica dell' ortomonobromacetanilido, Bolletino della Reale Acc. med. di Roma 1890, p. 455.
Antizymotiques (en géneral).
Arloing: les Virus, Paris 1891, p. 240.
Behring: Desinfektion, Desinfektionsmittel und Desinfektionsmethoden. Ztschrift f. Hygiene 1890, 9.
Biernacki: Ueber die Eigenschaft, enz. Pflüger's Archiv, Bd. 49, p. 112.
Edinger (A.): Ein chem. Beitrag zur Stütze des Prinzips der selbst-Desinfektion, D. med. Wochensch. 1895, n°. 24; Ber. d. nat. Ges. in Freiburg IX, p. 165.
Heider (W.): Ueb. die Wirksamkeit d. Desinfectionsmittel bei erhöhter Temperatur, Arch. f. Hygiene 15 p. 341; Nouv. remèdes 1893, p. 278.
Heijden (v. d.) Japon: Traitement des maladies infectieuses, Utrecht (Beijers) 1882.
Kossiakoff, cité par Arloing, les Virus, p. 241.
Pane (N.): Sulle condizioni, che modificano il potere antisettico di alcune sostanze, Atti della R. Acc. med. di Roma 1890/1891, p. 349.
Richet (Ch.): voyez Arloing, les Virus p. 240.
Rottenstein et Bourcart: les Antiseptiques, Étude comparative, Paris 1891.
Santori (J.): Contribuzione alla terapia dalle malattie da infezione, Boll. della R. Acc. med. di Roma 18, farsicol. 8.
Schulz (Hugo): Ueber Hefegifte. Pflüger's Archiv Bd. 42, p. 517.
Trambustini: Contributo sperimentale alla legge dell' addattamento dei microorganismi ai mezzi antisettici, Centrb. f. Chir. 1892, p. 1065.
Antizymotiques et thérapeutique antiseptique.
Baxter: Jahresbericht für Thierchemie 1877, p. 382.
Bouchard (Ch.): Lécons sur la thérapeutique des maladies infectieuses. Antisepsie, Paris, 1889.
Buchholtz: Arch. f. exp. Pathologie 4, p. 1.
Jalan de la Croix: ibid. 13, p. 175.
Koch: Jahresbericht für Thierchemie 1877, p. 382.
Krajewski: Archiv f. experim. Pathol. 14, p. 137.
Kühn: Archiv f. exp. Path. 13, p. 175.
Lenti: Influence de l'alcool, etc. sur l'efficacité des antiseptiques, Nouv. remèdes 1894, p. 432.
Paul (C.): Comptes rendus du congrès de thérapeutique 1889, p. 177.

Richet (Ch.): Jahresbericht f. Thierchemie 1877, p. 382.
Robin: Arch. gen. de médecine 1892, p. 378.
Sternberg: Nat. Board of Health. Bull. 1881.
Arécoline.
Nouvelles recherches pharmacologiques sur le noix d'Arec (Composition, Action), Nouv. remèdes 1895, p. 147.
Argent, Nitrate d'.
Treub (H.): De antiseptische wondbehandeling, 1885, p. 112.
Argonine.
Liebrecht (A.): Ueber Argonin, ein Beitrag z. Kenntniss d. Silbereiweis-Verbindungen, Ther. Monatsh. 1895, p. 306.
Aristol.
Brocq: Bull. et mém. de la societé médicale des hopitaux 1890, n°. 13. Cf. Nouveaux remèdes 1890, p. 387.
Eichhoff: Aristol, Ther. Monatsh. 1890, p. 85.
Hass: Aristol contre les brûlures, Nouv. remèd. 1893, p. 543.
Hughes: Ueber Aristol, D. med. Wochenschrift 1890, n°. 18 et 19.
Langgaard (A.): Zur Verordnung des Aristols, Ther. Mon. 1890, p. 263, 319.
Nadaud: Traitement de la tuberculose par les injections hypodermiques d'aristol (Acad. de médecine), Nouv. remèdes, 1891, p. 508.
Neisser: Ueber Aristol. Berl. klin. Woch. 1890, n°. 19.
Quinquaud et Fournioux: Note sur l'aristol (Soc. de biol. Comptes rendus 42, p. 406), Nouv. remèdes 1890, p. 385; Jhrb. f. Thier-chemie 1890, p. 61.
Artemisine voyez *Santonine.*
Asaprol (Abrastol).
Bompart: Sémaine medicale, 1892, n°. 35.
Dujardin-Beaumetz et Stackler: Recherches thérapeutiques sur un dérivé soluble du naphtol-β. Bull. gén. de thér. 1893, 15 juillet.
Kern: Asaprol, Merck's Jahresbericht üb. 1893, p. 28, 29.
Stackler et Dubief: Note sur quelques expériences relatives à une solution de naphtol-β-pur. Nouv. remèdes 1892, p. 176.
(Comparez Merck's Jahresbericht üb. 1894, p. 25).
Aseptol (voyez *Sozolique acide*).

B.

Benzoate de soude.
Rotikansky (Prokop v.): Natrium benzoicum, Inhalation am Krankenbette; gegen Phthisis, Wiener med. Presse, 1880 n°. 5, Jahrb. f. prakt. Med. 1880, p. 284, 286; 1881 p. 465 sq.
Benzoïque (Acide).
Passy: Ueber den Geruch der Benzoësaure, Pharm. Centralhalle 1894, p. 604.
Benzonaphtol.
Berlioz et Yvon: Un nouvel antiseptique intestinal: Benzonaphtol. Nouveaux remèdes, 1892 p. 505, 565.
Ewald: Gährungwidrige Wirkung des Benzonaphtol, Verhand. d. Vereins f. innere Medizin zu Berlin 1893—1894, p. 48.
Gendre (le): Communic. à la société de méd. des Hopit, Nouv. remèdes 1892, p. 258.
Gilbert (A.): Le benzonaphtol et ses applications thérapeutiques, Nouv. remèdes 1892, p. 234.
Kühn: Ueb. Benzonaphtol ein neues Darmantisepticum, Ther. Monatsh. 1893, p. 510.
Benzoparacrésol.
Petit: Le benzoparacrésol, Nouv. remèdes 1893, p. 89.
Benzosol.
Dronke: Benzoës. Guajacol. Berl. Klin. Wochenschr., 1891 n°. 4.
Hughes: Das Benzosol als Ersatz des Kreosots, Deutsche med. Wochenschr. 1891, n°. 53.
Jaksch (v.): Ein Fall anscheinender Intoxication durch Benzosol, Prag. med. Wochensch. 1893, n°. 6.
Lins (J.): Ueb. die Behandl. zweier Fälle von Diabetes mellitus mit Benzosol, Ther. Monatsh. 1893, p. 510.
Piatowski: Benzosol bei Diabetes mellitus, Wiener kl. Wochenschrift 1892, p. 730.
Sahli: Ueber das benzoesaure Guajacol u. s. w. Correspbl. f. Schweizer Aerzte 1890, n°. 16.
Walzer: Nouvelle contribution à l'action

Bétol.
Kobert: Compend. der Arzneiverordnungslehre, 1888, bl. 29.
Sahli: Ueber das Betol. Therap. Monatsh. 1887, p. 212.

Borique Acide, *Borax* (biborate de soude).
Aitken (David W.): The therapeutics of boracic acid, Edinb. med. Journ 1893, n°. 7.
Aufrecht: Zur Behandl. des Soors i. d. Speiseröhre und im Magen, Ther. Monatsh. 1893, p. 92.
Buchholtz: Antiseptica und Bakterien, Arch. f. experim. Path. 4, p. 1.
Carles: Sur l'acide borique, Nouv. remèdes 1892, p. 185.
Féré (Ch.): Du borax dans le traitement de l'épilepsie, Rev. de méd. 1895, n°. 9.
Flotow: Berl. klin. Wochenschr. 1891, 2 Mars.
Folsom: Boston med. and surgical Journal 1886, Febr., cité par Wood.
Forster: Ueber die Anwendbarkeit der Borsäure, Berichte der D. chem. Gesellschaft 1883, p. 1754.
Gähn: cité par Neumann, Exp. Unters. über die Wirkung der Borsäure, Archiv f. exp. Path. 14, p. 149.
Gowers: Epilepsy and its treatment, London 1881.
Hogner: Jahrb. der prakt. Medizin von P. Börner, 1885, p. 593.
Jaennicke: Ueber die therap. Verwerthung der Borsäure, Therap. Monatsh. 1891, p. 477.
Johnson: Ueber die Ausscheidung der Borsäure, Jhrber. f. Th.chemie 1885, p. 235 Husemann's Jhrb. 1885.
Lebovicz: Husemann's Jhrbericht 1888.
Lemoine: De la toxicité de l'acide borique, Gaz. de Paris 1890, n°. 18 en 19.
Miquel: Des organismes vivant dans l'atmosphère, 1883.
Plessky: Acide borique contre les sueurs des pieds, Nouv. remèdes 1892, p. 562.
Polli: Sulle proprietà antiferment. dell' acido borico, Mem. R. Ist. Lomb. p. 538, Milano 1877.
Schmidt-Rimpler: Zur Desinfektion mittelst Borsäure, Ctbl. f. d. med. Wiss. 1880, p. 814.
Schlencker: Die Verwendbarkeit der Borsäure zur Conservirung von Nahrungsmitteln. Inaug. Diss. 1883.
Tortchinsky: Acide borique dans la fièvre typhoïde. Nouv. remèd. 1893, p. 95.
Welch: New-York med. Rec. 1888, cité par H. C. Wood. Therapeutics 1891, p. 898.

Boroformiate d'aluminium.
Martensen: Boroformiate et ammoniaco-boroformiate d'aluminium. Nouv. remèd. 1895, p. 54; Merck's Jahresb. üb. 1894, p. 34.

Borosalicylate de soude.
Bernegau: Sur la prép. et le mode d'emploi du borosalicylate de soude. Nouv. remèdes 1885, p. 119.

Bromoforme.
Binz (C.): Zur Umwandlung des Bromoforms in Warmblüter, Arch. f. exp. Path. 28, p. 201; Beiträge z. pharmakol. Wirk. d. Halogene, ibid. 34, p. 184.
Monnikendam: Over splitsing van iodium- en bromiumverbind. Diss. Amsterdam, 1886.

Bromol (Tribromophénol, Phénol tribromé).
Grimm: Tribromphenol, Deutsche med. Woch. 1893, p. 342.
Rademaker: Bromol, Therap. Monatsh. 1891, p. 145.
Tschourilow: Ueb. die Behandl. d. Erysipels. Allg. med. Centr. Zeitung 1893, n°. 47.

C.

Caféine triiodée (Triiodure de caféine).
Tilden: Triiodure de caféine, Nouv. remèdes 1890, p. 143; Loebisch, Die neuern Arzneimittel 1895, p. 94, Wien.

Charbon (Carbo ligni).
Cazeneuve: } Naturw. Rundschau 1890, p. 321.
Hoffmann (A. W. von): } Naturw. Rundschau 1890, p. 321.

Chimique Structure .... et effet physiologique.
Bamberger (E.) und Filehne (W.): Beziehungen zwischen physiologischen Eigenschaften und Constitution hydrirter Basen, Berichte d. D. chemischen Gesellschaft 1889, p. 767, 777.
Baumann (E.) und Kast (A.): Ueb. die Beziehungen zwischen chemischer

Constitution und physiologischen Wirkung einiger Sulfone, Zeitschrift f. phys. Chemie 14, p. 52.
Binet (P.): Recherches comparatives sur l'action des metaux alcalins et alcalins-terreux, Rev. med. de la Suisse rom. 1892, Août et Sept. p. 54; Comptes Rendus 115, p. 251.
Binz (C.): Narkotische Wirkung von Jod, Brom und Chlor, Archiv für experimentelle Pathologie 13, p. 139; Aphorismen und Versuche über schlafmachende Stoffe, ibid. p. 157.
Blake (James): Physiological essays on the action of poisons etc. Edinburgh and Paris 1839—1841; British Assoc. Reports 1865, p. 280; Ueb. den Zusammenhang der molekulären Eigenschaften anorganischer Verbindungen und ihrer Wirkung auf den lebenden thierischen Organismus, Berichte der D. chem. Gesellsch. 1882, p. 394. Sur le pouvoir toxique des sels metalliques, C. R. Societé de biologie p. 847; C. R. 96, p. 439.
Brown (Crum) and Fraser (T. R): On the connection between chemical constitution and physiological action, with special reference.... etc. Journal of anatomy and physiology, 1868, p. 224.
Brunton (T. Lauder) and Cash (J. F.): Contributions to the knowledge of the connection between chemical constitution, physiological action and antagonism, Philosophical transactions of the Royal Society 1884, p. 197; The Lancet 1889, 15 Juni.
Buchheim (R.): Die Arzneimittellehre und die organische Chemie, Virchow's Archiv. 26, p. 1; Ueber die Aufgaben und die Stellung der Pharmakologie 5, p. 261; Ueber die pharmakalogische Gruppe des Piperins, ibid. 455; Ueber die pharmakologische Gruppe des Atropins, ibid. p. 463.
Curci (A.): Rudimenti della nuova farmacologia razionale, Catania 1890; L'azione biologica dell idrogeno e del carbonio secondo le funzioni chemiche, Bologna 1890; Funzione dell' ossigeno nei composti, Progresso medico 1891; L'azione biologica dell' acido ossalico e dei derivati in relazione con la constituzione atomica, La terapia moderna, Feltre 1892; Azione e transformazione dei xileni nell' organismo, Ann. di chemica 1892.
Gibbs (W.) und Hare (H. A.): Systematische Untersuchung der Wirkung constitutionell verwandter chemischer Verbindungen, Archiv. f. (Anatomie und) Physiol. 1889. Supplement p. 271.
Heintz (A.): Pyridin und Piperidin; Chinolin und Dekahydrochinolin, Virchow's Archiv. 122, p. 100.
Hertz (A.): Das Chloroxy-aethylin toxisch und pharmakisch-dynam. untersucht. Diss. Bonn, 1875, comparez Binz: Ueb. die Wirkungen eines neuen synthetischen Alkaloids, Archiv. f. exp. Path. 4, p. 340.
Heÿmans (I. F.) et de Buck (D.): Étude expérimentale sur l'action du chlorure de methyléne, du chloroforme, et du tétrachlorure de carbone, Archives de pharmacodynamie, Gand et Paris, 1895, p. 1.
Husemann (T.): Ueber die Giftigkeit des Lithions, Gött. Nachrichten, 1875, p. 79.
Joly et Cahours (A.): Sur l'action physiologique de la méthylamine etc. Comptes rendus, 1868 p. 1131; Recherches relatives à l'action physiologique des iodures de méthyl-strychnine, ibid. p. 904.
Ladenburg: Die Synthese des Atropins, Berichte der D. chem. Gesellsch. 1879, 12, p. 941; 1880, 13, p. 104.
Loew (O.): Ueber Giftwirkung, Pflüger's Archiv f. Physiologie 40, p. 437; Ein natürliches System der Giftwirkungen, München 1893.
Miesser: Allyl-alkohol, Berliner klin. Wochenschrift, 1891, n°. 33.
Poulsson (E.): Beiträge zur Kenntnis d. pharmakologischen Gruppe des Cocains, Arch. f. exp. Path. 27, p. 301.
Rabuteau (A.): Étude experimentale sur les effets physiologiques des composés metalliques en général, Paris 1867; Élements de thérapeutique et de pharmacologie, 2e Edit. 1875, p. 15; Considérations et recherches nouvelles sur la loi atomique, C. Rend. de la Societé de biologie 1882, p. 376.
Reichert und Gibbs: Systematische Untersuchung der Wirk. constitutionell verwandt. chem. Verb. Archiv. f. (Anat. u.) Physiol. 1893, Suppl. p. 201.
Richardson (B. W.): Medical Times 1865, p. 796; Physiological researches on alcohols, Medical times 1869.
Richet (Ch.): De la toxicité comparative de differents métaux. Comptes rendus 1882, p. 649; De l'action chimique des différents métaux sur le coeur de la

grenouille, ibid. 94, p. 742; Comparaison des chlorures alcalins sous le rapport du pouvoir toxique, ibid. 94, p. 1665; De l'action comparée de quelques metaux sur les nerfs du gout, C. R. Societé de biologie 1883, p. 687; De l'action physiologique des sels de lithium etc. C. R. 101, p. 667, 707; De l'action physiologique des sels alcalins, Arch. de physiol. 18, p. 101, 1886.
Rooy (C. de): Vergelijkende onderzoekingen over de werking op de circulatie van salicylas, metaoxybenzoas, paraoxybenzoas, en creosotinas natricus. Diss. Amsterdam 1879, 77 p.
Schulz (H.): Ueber einige Wirkungen des salzsauren Oxylaethylin, Arch. f. exp. Path. 13, p. 306; Weiterer Beitrag zur Kenntniss der Wirkung der Oxalbasen auf den Thierkörper, id. 16, p. 256.
Stockmann (R.): The action of benzoylecgonine, Proceed. of the Royal Society of Edinburgh, 1885—1886, p. 771.
Stockmann (R.) and Dott: Pharmacology of morphine and its derivatives, Journ. of Physiol. 1890, p. 321.
Stolnikow: Ueb. die Bedeutung der Hydroxylgruppe in einigen Giften, Zeitschrift f. physiol. Chemie, 1884, 8, p. 235.
Tauber (E.): Die Anaesthetica, eine Monographie. Berlin 1881, 116 p.
Wertheimer et Meijer: Compt. rend. de la Societé de biologie; Jahresbericht f. Anatomie und Physiol. über 1891, p. 375.

Chlorate de potasse.

Adolphi: Ueber das Verhalten des Bluts bei gesteigerter Kalizufuhr. Diss. 1889 (Comp. Jahrb. f. Thierchemie 1890, p. 90).
Binz: Ueber Reduction des chlorsauren Kalis, Arch. f. exp. Path. 10, p. 153.
Brissaud: Le chlorate de soude dans le traitement du cancer de l'estomac, Mercrédi médical 1893, p. 417.
Cahn: Beiträge zur Kenntniss der Wirkung der chlorsauren Salze, Archiv f. exp. Path. 24, p. 180.
Carreau (J.): Chlorate de potasse contre la lèpre, Nouv. remèdes, 1893, p. 237.
Caucalon: Allg. med. Central Zeitung, 1893, n°. 53.
Dehn: Ueber die Ausscheidung der Kalisalze, Pflüger's Archiv 13, p. 353.
Dittrich: Ueber methaemoglobinbilende Gifte, Archiv f. exp. Path. 1891, 29, p. 353.
Eckhardt: Ueber die Art, wie das Glycerin Hämoglobin macht (Eckhardt's Beiträge z. Anat. en Phys. 1878).
Falck (A.): Beiträge zur Kenntniss der Chloratwirkung, Pflüger's Archiv Bd. 45, p. 304.
Falck (C. P.): Virchow's Archiv Bd. 56, p. 318.
Gaethgens: Berl. klin. Wochenschr. 1883, 18 Juni.
Gorkom (van): De door chloorzure zouten teweeggebrachte vergiftigingsverschijnselen. Diss. Amsterdam 1886.
Gubler: Comment. thérap. du Codex, 1873.
Harkin: Consid. pratiq. sur l'augmentation de la secrétion lactée, Bullet. gén. de thér. 1892, 30 Dec.
Hayem: Du sang et de ses altérations anatomiques, Paris, 1889, p. 831—911; Nouvelles recherches sur les substances toxiques ou médicamenteuses, qui transforment l'hémogolbine en methémoglobine, C. R. 102, p. 168.
Heintz: Virchow's Arch. Bd. 122, Heft 1. p. 110.
Hofmeister: Zur Lehre von der Wirkung der Salze, Arch. f. exp. Path. 24, p. 1, 247, 25, p. 1, 69, p. 27, 395.
Hüfner und Külz: Kryst. Methaemoglobin, Ztschr. f. physiol. Chemie 7, p. 366.
Hüfner und Otto: Kryst. Methaemoglobin, Ztschr. f. physiol. Chemie 7, 312.
Isambert: Études chimiques, phys., etc. sur l'emploi thérapeutique du chlorate de potasse. Paris 1856.
Kimmijser: Onderzoekingen over de reductie van chloraten in het levend organisme. Diss. Amsterdam, 1884.
Klinkert: Over chloras kalicus, Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1882, p. 113.
Kobert: Compendium der Arzneiverordnungslehre. 1888, p. 29.
Kosegarten: Der Einfluss des Kali chloricum auf den pflanzl. Organismus. Diss. 1878, geciteerd door Binz.
Kohts: Ueber Diphtheritis, Zeitschr. f. klin. Medicin. Festschr. Prof. Leyden gewidmet, 1890, p. 108—109.
Külz voyez Hüfner.
Lébédieff, voyez Marchand.

Chromothérapie, Thérapie tinctorielle voyez *Indigo*, *Methylène* (Bleu de), *Myrtille*, *Pyoctanine*.

Combinaison de médicaments.

Bernard (Cl.): Effets combinés du chloroforme et de la morphine, voyez Leçons sur les anesthésiques et sur l'asphyxie, Paris 1875, p. 225.

Biernacki (E.): Ueb. die Eigenschaft der Antiseptica, und über Abhängigkeit ihrer Kraft von der Vereinigung mit einander, Pflüger's Archiv 49, p. 134 –139.

Hildebrandt: Zur Kenntniss der combinirten Arzneiwirkung, Centralbl. f. innere Medizin 1895, n°, 2.

Schilling (F.): Ueb. antagonistische Ausgleichung der Nebenwirkungen einzelner Arzneimittel, Husemann's Jahresbericht 1893, p. 442.

Stokvis (B. J.): Ueber die combinirte Wirkung gegenseitig antagonistischer Mittel, Internat. Beiträge z. wiss. Medizin (Virchow's Festschrift) III, p. 349; L'action physiologique des acides salicyliques de différente origine, Nouv. remèdes 1894, p. 507.

Créoline.

Esmarch: Das Creolin, Ctrbl. f. Bacteriologie 1887, n°. 10 en 11.

Forster: Ueber Creolin, Münch. med. Wochenschr. 1880, n°. 26.

Groneman: Behandeling van cholera door creoline, Geneesk. Tijdschr. van Ned. Indië 29, fascic. 3, 5 et 6.

Magdan (O.): Ueber die Giftigkeit des Creolins u. s. w. Virch. Arch. 120, p. 137.

Trillat: Produits médicinaux dérivés du goudron de houille, Nouv. remèdes, 1892, p. 11.

Créosotal.

Brisonnet: Ann. de thérap. 1893, p. 210.

Chaumier: Du traitement intensif de la tuberculose et en particulier de la phthisie pulmonaire par le créosotal, Paris 1893. Therapie der Tuberculose III.

Créosote.

Andreessen: Kreosot-Injektionen bei Tuberkul. der Lungen, Therap. Monatsh. 1889, p. 374.

Audéoud (H.): Créosote et tuberculose, Revue generale. Diss. inaug. Genève 1893.

Bouchard et Gimbert: Note lue au Congrès de Genève 1877, Bull. thérap. p. 289.

Cantani: Farmacologia clinica II, 1887, p. 330.

Cornet: Experimentelle Untersuch. über Lungentuberkulose, Verhandl. des Congr. f. innere Medizin 1888, p. 291, 310.

Ferraro: Sur la résorption de la créosote, Nouv. remèd. 1892, p. 513.

Fräntzel: Ueber den Gebrauch des Kreosots bei Lungentuberkulose, Therap. Monatshefte 1887, p. 193.

Freij: Créosote en injections souscutanées dans la phthisie pulmonaire, Nouv. remèdes 1893, p 165.

Fijffe (W. K.): The influence of creasote on the virulence of tubercle bacillus, Lancet 1894, 22 Sept., p. 684.

Guttmann (P.): Verhandl. des Vereins f. innere Medizin, 1887; Berl. klin. Wochenschr. 1887.

Israël: Kreosotpillen, comp. Husemann's Jahresb. f. Pharmacologie u. Toxicologie 1889, p. 411.

Jarrige (de la): Injections d'huile créosotée mentholée directement dans la trachée, Congrès de la tuberculose. Nouv. remèd. 1893, p. 422.

Klemperer: Alkohol und Creosot als Stomachica, Zeitschr. f. klin. Med. 17, Suppl. Bd., p. 324.

Kügler: Le progrés médical, 1891, n°. 12.

Id.: Ueber Kreosot-suppositorien, Thérap. Monatshefte 1892, p. 39.

Lerefait: Le créosote dans la coqueluche, Ann. thér. 1892, p. 328.

Main et Gaillard: Étude sur l'élimination de la créosote par les urines, Bull. gén. de thér. 1892, n°. 10.

Oeterlen: Handb. der Heilmittellehre 1851, p. 536.

Paul (C.): Congrès international de Thérapeutique 1889, Paris (discussion sur le traitement de la phthisie) p. 240.

Reichenbach: Das Kreosot, etc., 2e Ausgabe 1835.

Rosenbusch: Die örtliche Behandlung der Lungentuberkulose durch parenchymatöse Kreosotinjektionen, Wiener med. Presse 1888, n°. 24.

Rosenthal: Berl. klin. Wochenschrift, 1888 n°. 33.

Saillet: Recherches au sujet de l'élimination du créosote par les urines, Bull. gén. de thér. 1892, n°. 8.

Sallet: Frictions de créosote dans la tuberculose, Nouv. rem. 1893, p. 582.
Seifert (R.): Beiträg z. Kreosot-thérapie, D. med. Woch. 1895, n°. 4.
Simon (Jules): Étude sur le traitement de la tuberculose pulmonaire par les injections rectales d'huile créosotée, etc. Bull. gen. de thér. 1894, 15 Août.
Sommerbrodt: Behandlung der Lungentuberkulose mit Kreosot, Berl. klin. Wochenschr. 1887, n°. 15.
Id.: Bemerkungen zu der Auesserung des Dr. Winkler, Therap. Monatsh. 1891, p. 651.
Vogel: De kreosoto. Berlin 1834.
Weÿl: Der gegenw. Stand der Kreosotherapie de Tuberculose. Centrbl. f. die gesammte Therapie, 1894, p. 129.
Wood (H. C,): Therapeutics. Philadelphia 1891, (8e Édit.), p. 623.
Zadansky: Ein Fall von acuter Vergiftung mit Heildosen des Kreosots, Centrbl. f. innere Med. 1894, n°. 18.

Crésol (Tricrésol etc.).
Gruber: Archiv. f. Hygiene 17, 1863.
Hammer: Prag. med Wochenschr. 1891, p. 200.
Id.: Archiv f. Hygiene 12, p. 359, 14, p. 116.
Hiller: Ueb. Darmdesinfektion bei Ileotyphus, Zeitsch. f. klin. Medizin 25, p 240.
Hueppe: Ueb. wasserlöslichen Kresole in der operativen Medicin und Desinfectionspraxis, Berl. kl. Woch. 1893, p. 494.
Neill (M.): Kressol, Edinburgh med. Journal. 1886.
Schaffer: Ueb. den Desinfektionswerth des Aethylendiamin-silberphosphats und des Aethyliden-Diaminkressols, Schmidts Jahrb. 1894, p. 237.
Schurmayer: Ueber Kresole, derer Wirkung und Nachweis im Organismus, D. Archiv f. klin. Med. 54, p. 71.

Crésotinique (Acide).
Buss: Ueber die antipyretische Wirkung der Kresotinsäure, Berl. kl. Woch., 1876, n°. 31.
Demme: Natron parakressotinicum, Therap. Monatsh. 1890, p. 191.
Hammer: voyez Crésol.
Hueppe: voyez Crésol.
Kolbe (H.) u. Meÿer (E. v.): Ueb. die gährungshemmende Wirkung der Salicylsäure und anderer aromat. Säuren, Jahresb. f. Thierch. 1795, p. 294.

Cumulative (Action).
Heide (W. v. d.): Over de cumulatieve werking van digitaline en helleboreïne. Diss. Amst. 1823.

D.

Dédoublement (de medicaments dans l' organisme).
Binz (C.): Die Iodsäure als Antipyreticum, Archiv f. exp. Path. 13, p. 132; Zur Umwandlung des Bromoforms im Warmblüter 28, p. 197; Beiträge zur pharmakologischen Kenntniss der Halogene, ibid. 34, p. 185.
Donders (F. C.): Der Chemismus der Athmung ein Dissociations-process, Pflüger's Archiv f. Physiol. 5, p. 20.
Guttmann (P.): Ueb. die physiologische Wirkungen des Wasserstoffsuperoxyds, Virchows Archiv 73, p. 23; Zweite Abhandl. zur phys. Wirk. d. Wasserstoffsuperoxyds, ibid. p. 255.
Jaffé (M.): Die physiologische Wirkungen des salpetersäuren Diazobenzols, Archiv f. exp. Path. 2, p. 1.
Lewin (L.): Veränderung des Natriumsulfantimoniats im Organismus, Virchow's Archiv 74, p. 220; Ueber das Verhalten der Xanthogensäure im th. Organismus und die Giftwirkung des Schefwelkohlenstoffs, ibid. 78, p. 113.
Liebreich (O.): Das Chloralhydrat ein neues Hypnoticum und Anaestheticum, Berlin, 1869.
Monnikendam (S.): Over de splitsing van iodium- en bromiumverbindingen in het dierlijk lichaam. Diss. Amsterdam, 1886.
Schmiedeberg (O.): Ueber Spaltungen und Synthesen im Thierkörper, Archiv f. exp. Path. 14, p. 379.
Velde (A. v. d.) und Stokvis (B. J.): Experimentelle Beiträge zur Frage der Hippursäure-Zerlegung im lebenden Organismus, Archiv. f. exp. Path. 17, p. 189.

Desinfectol.
Beselin: Ueber das Desinfektol; Ctrbl. f. Bakt. 7, n°. 12, 1890.
Gies und Rothe: Therap. Monatshefte, 1890, p. 295.

Löwenstein (Rostock): Therap. Monatshefte, 1890, p. 295.

Diaphtérine (Oxychinaseptol).

Kronacher und Emmerich: Oxychinaseptol oder Diaphterin, ein neues Antisepticum, Verhandl. d. Congresses f. i. M. 1892, p. 355; Münch. med. Woch. 1892, n°. 18, 19.

Diiodoforme.

Hallopeau et Brodier: De l'emploi du diiodoforme dans le traitement du chancre simple (Soc. de thér.), Nouv. remèdes 1894, p. 51.

Maquenne et Taine: Sur le diiodoforme, Nouv. remèdes 1893, p. 545.

Mayet: Un liquide anesthésique et antiseptique, Nouv. remèdes 1894, p. 324.

Regnauld (E.) et Vigier (F.): Du diiodoforme en chirurgie, Bull. gén. de thér. 1894, Avril p. 102.

Diiodorésorcine, *diiodothiorésorcine.*

Bayer: Nouv. remèdes, 1891, p. 35.

Merck (E.): Jahresbericht üb. 1892, p. 33.

Diiodosalicylique (Acide).

Assaky: Comptes rendus de l'Acad. d. Scienes 1890, p. 75—84.

Calab: Congrès internat. de thérap. 1889, Paris p. 75.

Diiodure de thiophène, voyez *Thiophène.*

Dithymol diiodé, voyez *Aristol.*

E.

Élimination (des medicaments).

Bernard (Claude): Lecons sur les effets des substances toxiques et medicamenteuses, Paris 1857 (passim).

Binet (P.): Recherches sur l'élimination de quelques substances médicamenteuses dans l'air de l'expiration, Travaux du Lab. de thér. expériment de Genève, 1894, p. 1.

Bongers: Ueb. die Ausscheidung Körperfremder Stoffe im Magen, Arch. f. exp. Pathol. 36, p. 415.

Hitschmann: (R.): Ueb. die Wirk. des Salophens und die krystallinische Ausscheidung.... durch die Haut, Wien kl. Wochensch. 1892, n°. 43.

Sanquirico (C.): Organismus-Waschung bei Vergiftungen, Centrbl. f. med. Wiss. 1886, p. 929.

Embélate d'ammoniaque.

Coronedi (G.): Azione fisiologica e terapeutica dell' embelato di ammonia, dans Contributo allo studio degli antelmintici p. 76. Laborat. di materia medica, Firenze, comparez Ann. thérap. 1894, p. 267.

Durand: Thèse de Bordeaux 1893; Merck's Jahresb. üb. 1893, p. 21.

Essences (comme antiseptiques).

Black: Fortschr. der Medizin 1891, p. 633.

Cadéac et Meunier: { Annales de l'Institut Pasteur, 1889. / Revue scientifique 1889, p. 80—81. }

Ingrani: Action bactéricide du suc d'ail sur les bacilles du choléra, Ann. de thér. 1895, p. 86; Archiv. ital. di clin. med. 1894, n°. 4.

Omelchenko: Lancet 4 April, 1891.

Éther (comme antiseptique).

Gil: Traitement des maladies infectieuses, qui ont leur origine dans le tube degestif, Revue internat. de bibliogr. médic. 1893, p. 345.

Europhène.

Eichhoff: Ther. Monatshefte 1891, p. 379; Weitere therap. Erfahr. mit Europhen, ibid. 1893, p. 23.

Goldschmidt (J.): Die Behandl. und Heil. d. Lepra tuber. mit Europhen, Ther. Monatsh. 1893, p. 153.

Jasinski: Behandl. d. Lokaltuberculose, Ther. Monatsh. 1894, p. 284.

Kopp (C.): Ueb. die Verw. des Europhens in der venereol. Praxis, Ther. Monatsh. 1893, p. 115.

Migneco: Wien. Med. Woch. 1892 n°. 13; Nouv. reméd. 1892, p. 391.

Neuberger: Erfahrungen mit Europhen, Ther. Monatsh. 1894, p. 29.

Nolda: Ther. Monatshefte, 1891, p. 536.

Petersen: Münch. med. Woch. 1891, n°. 30; Ther. Monatsh. 1893, p. 296.

Siebel: Ueber das Europhen, Ther. Monatshefte, 1891, p. 373.

Strauss: Deutsche med. Zeit. 1894, p. 75.

Ullmann (K.): Ueb. die Verwendbarkeit des Europhens i. d. Dermatotherapie, Ther. Monatsh. 1894, p. 530.

F.

Fluore (Acide fluorhydrique, Fluorure de sodium, Fluorure d'argent).
Bergéron: voyez Dujardin-Beaumetz, Dict. de thérap. IV, p. 840, 2e Édit.
Blaizot: Le fluorure de sodium, comme antiseptique, Nouv. remèd. 1893, p. 189.
Brandl und Tappeiner: Ueb. die Ablagerung von Fluorverbindungen im Organ. nach Fütterung mit Fluorverbindungen, Zeits. f. Biol. 28, p. 518.
Chévy (E.): De l'acide fluorhydrique et de son emploi en thérapeutique, Bull. gén. de thérap. 1885, p. 108.
Gottbrecht: Ueber die fäulnisswidrige Wirkung der Flussäure, Therap. Monatsh. 1889, p. 411.
Lazzano (Carmelo): Sull' azione battericido del fluoruro di argento, Arch. di farmacol. e terap. 1895, p. 28.
Martinotti: Emploi des fluorures pour la conservation des vins, Revue scientifique 1894, I, p. 284.
Neumann-Wender: Sind die Fluoride giftig? Ph. Centralh. 1895, p. 292.
Raimondi: Acide fluorhydrique dans la phthisie pulmonaire, Congrès internat. de thér. 1889, p. 230.
Tappeiner: Ueber die Wirkung des Fluornatrium, Arch. f. exp. Path. 25, 204; 27, p. 108.
Fluorure de bore.
Alvaro Alberto: Le fluore dans la tuberculose, Congrès de thérapeutique 1889, p. 222.
Fluorure de methylène.
Chabrié: Archives générales de médecine 1891, p. 111.
Formaline (formaldéhyde, formol).
Aronson (H.): Ueb. die antiseptischen Eigenschaften des Formaldehyds, Berl. kl Woch. 1892, n°. 30.
Bardet (G.): Etude sur les propriétés thér. et désinfect. du formaldehyde ou formol, Bull. gén. de thérap. 1895, p. 293; Nouv. remèd. 1895, p. 219, 241.
Berlioz: Bull. gén. de thérap. 1892, p. 15.
Dieudonné: Ueb. die Anwend. des Formaldehyds als Desinfektionsmittel, Arb. aus dem K. Gesundheits-Amt, XI, Ph. Centralh. 1895, p. 62.
Drossbach: Antisepsie par des corps gazeux, Nouv. remèdes 1895, p. 54.
Ermengem (v.) et Sugg: Recherches sur la valeur de la formaline à titre de désinfectant, Arch. de pharmacodynamie I, p. 141.
Mosso (U.) e Paoletti (L.): Sull' azione fisiologica della formalina, Giorn. della R. Acc. med. di Torino 58, fasc. 7.
Tollens: Lampe zur Darstellung von Formaldehyd, Berichte der D. chem. Gesellsch. 1895, p. 261; Ph. Centralbl. 1895, p. 108.
Romijn: Réactions pour déceler la présence de la formaldehyde, Ned. Tijdsch. v. Pharm. 1895, Juni.
Trillat: Compt. rend. de l'Acad. des Sciences, 1892, p. 290.
Vanderlinden et de Buck: Etude de la formaline au point de vue clinique et expérimental, Gand 1893; Recherches bactériologiques sur la valeur de la formaline considerée comme antiseptique, Gand 1894.
Fougère mâle (Acide filicique).
Grawitz: Ueber die Bedeutung des Auftretens v. Icterus nach dem Gebrauch von Extr. filicis maris aeth. Berl. kl. Woch. 1894, p. 1171.
Kobert (R.): Ueb. die wirksamen Bestandtheile im Wurmfarn-Extract, Husemann's Jahresb. üb. 1893, p. 414.
Lanaru: Extrait alcoolique de fougère mâle contre l'eczéma, Nouv. remèd. 1893, p. 23.
Leméré: comp. Ther. Monatsh. 1895, p. 112.
Luck: Chem. Centr.blatt 1851, p. 607.
Paltauf: Prager med. Wochensch. 1882, n°. 5 et 6.
Poulsson (L.): Ueber den giftigen uud bandwurmtreibenden Bestandtheil des aetherischen Filix-extracts, Arch. f. exp. Path. 29, p. 1.
Prévost et Binet: Recherches physiol. sur l'extrait ethére de fougère mâle, Revue Suisse 1891, n°. 5, p. 269; Husem. Jahresb. 1891, p. 428.
Quirll: Experiment. Unters. üb. die Wirk. des Extr. filicis maris. Diss. 1888.

G.

Gaïacol.
Aporti: Sur l'action analgésique du gaïacol, Nouv. remèdes 1895, p. 135.
Béhal et Choay: Bull. des Soc. chimiques, comparez Blaisse. Le gaïacol,

chimie, pharmacologie, biologie, Presse médicale 1895, 13 Avril.
Brill: Centrlbl. f. inn. Med. 1894; comp. Ther. Monatsh. 1895, p. 386.
Clemens (Th.): Guajacol bei Diabetes, Allg. med. Central Zeit. 1894, n°. 12.
Devoto (L.): Pourquoi le gaïacol à petites doses etc. Archiv. ital. de biologie 23, revue du Dr. U. Mosso.
Ferrand: Des applications de gaïacol, Nouv. remèdes 1895, p. 19, 381.
Forlanni et Amiotte: Sur les voies d'introduction du gaïacol dans l'organisme, Revue internat. de bibliographie médicale 1893, p. 404.
Fräntzel: Guajacol bei Lungentuberculose, Therap. Monatsh. 1888, p. 184.
Guinard et Gelée: A propos de l'action hypothermisante des badigeonnages, etc. Bull. gen. de thér. 1894, 15 Avril, p. 136.
Guinard et Stourbe: Absorption du gaïacol par la peau, Nouv. rem. 1894, p. 102.
Linossier et Lannois: De l'absorption cutanée du gaïacol, Lyon médical 1894; Schmidts Jahrb. 1894, n°. 10, p. 19.
Marfori (Pio): Ricerche chimiche e fisiologiche sul guajacol, Ann. di Chimica, 1890; Comp. Husemann's Jahresber. 1890, p. 415.
Massalonga et Silvestre: Annuaire de thérap. 1892, p. 338.
Piccinini: British med. Journ. Epitome of curr. med. liter. 1894, p. 75.
Sahli: Ueber den Ersatz des Buchenholzkreosots durch Guajacol, Corresp. Blatt d. schweizer Aerzte 1887, n°. 20; Therap. Monatsh. 1887, p. 452.
Schetelig: Deutsche med. Zeit. 1889 n°. 16; Fortschr. d. Med. 1889, n°. 13.
Sciolla: Antipyretische Wirk. des Guajacols und Creosots in Form v. Einreibungen, Med. chir. Rundschau 1893, n°. 24.
Seifert et Hölscher: Ueber die Anwendung von Guajacolcarbonat bei Tuberculose, Berl. klin. Wochenschr. 1891.
Id.: Ueber die Wirkungsweise des Guajacols, Ibid. 1892, n°. 3.
Stoltzenburg: Ueb. die aussere Anwend. des Guajacols bei fieberhaften Krankheiten, Centrlbl. f. med. Wiss. 1894, p. 49.
Thayer: Note on the value of gaiacol applied externally as an antipyretic, Centr. f. med. Wiss. 1894, p. 847.
Thoms: Guaïacol, Pharmac. Centralhalle 1894, p. 403.
Wyss (O. v.): Annuaire thérap. 1895, p. 314.

H.

Hématoxyline.

Combemale: Quelques considérations sur l'action physiologique de l'hématoxyline, Bull. gen. de thér. 1894, 30 Sept., 15 Octobre.

Hydrogène (Peroxyde d').

Altehoefer: Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde 1890.
Bergengrün: Ueber die Wechselwirkung zwischen Wasserstoffsuperoxyd und verschiedenen Protoplasmaformen. Diss. 1888 Dorpat. Jhrb. Thierchemie 1888 p. 27.
Dittel (L. v. Jr.): Vers. üb. die ther. Verwend. v. Wasserstoffsuperoxydlösung. Wien. kl. Woch. 1890, n°. 24.
Gabrilovich: Edinb. med. Journal, 1892, Febr. p. 76.
Golosin: l'Eau oxygenée, Nouveaux remèdes, 1891. p. 458.
Greene (J. L.): Peroxyde d'hydrogène dans le traitement de la pneumonie, Nouv. rem. 1892, p. 416.
Jakovleff: Diss. de Petersbourg, Epitome of curr. med. literat. Brit. med. Journ. 1892, Sept. p. 43.
Manassein; Sur l'action thérapeutique du peroxyde de hydrogène, Nouv. rem. 1890, p. 592.
Miquel: Bull. de thérap. 107, p. 81—83.
Neudorfer: Pharmaceutische Centralhalle 1895 p. 201; Nouv. remèd. 1895, p. 214.
Noble: Peroxyde d'hydrogène comme antiseptique, Nouv. remèdes, 1891, p. 74.
Pane: Sull' azione antisettica dell' aqua ossigenata, Boll. de la R. Acc. med. Roma 1890, p. 61.
Spica e Menegazzi: Archivio di farmacologia e terapia, 1 Dec. 1893.
Stüve (E.): De la valeur thér. et diagn. de l'eau oxygenée. Nouv. rem. 1892, p. 295.
Williams (Fr. H.): On diphteritis; Peroxyde d'hydr. contre les pharyngites membraneuses, Nouv. remèdes 1894, p. 261.

Hydronaphtol.

Clarke: Sur l'action de l'hydronaphtol, Practitioner 1890 Juli; Nouv. remèdes, 1890 p. 481.

Dockrell: Hydronaphtol and herpes tonsurans, Lancet 30 Jan. 1890; Nouv. remèdes 1890, p. 147.
Fowler (G.): Hydronaphtol, New-York med. Journ. 1886.
Smith: Hydronaphtol dans la phtisie pulmonaire, Nouv. remèdes 1895, p. 192.
Wolff (Justus): Hydronaphtol préparé en remplaçant un H dans le naphtol-β par OH, monographie américaine intitulée: the practical value of certain antiseptic agents (sans nom d'auteur, ni d'imprimerie, probablement d'Edington).

Hypochlorite de chaux.
Calmette: Répert. de pharmacie, 1895 Juillet; Policlinico Med. Supplt. 1895, p. 695.

I.

Idiosyncrasie.
Aronsohn: Conträre Wirkung Fieber-erregender und Fieberhemmender Mittel, D. med. Woch. 1888, n°. 3 et 4.
Bernard (Cl.): Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses, Paris 1857, p. 126.
Lanz (A.): Ueber einen seltenen Form v. Arzneiexanthem, Centrlbl. f. med. Wiss. 1893, p. 464.
Lewin (L.): Die Nebenwirkungen der Arzneimittel. Pharmakol. klinisches Handbuch, 2e Edition, Berlin 1893.
Peyrou (J.): De l'action de l'hydrogène sulfuré chez les mammifères 1886, Jahresb. f. Thierchemie 1886, p. 397.
Scofone: Toxicité comparée de la digitaline, Travaux du Laborat. de thér. expér. de Génève I, p. 196.
Zwaardemaker (H. Czn.): Idiosynkrasie bij carbolvergiftiging, Ned. Tijdsch. v. Geneesk. 1887, II, p. 41.

Immunité.
Behring u. Kitasato: Ueb. das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren, D. med. Woch. 1890, n°. 49.
Bernard (Cl.): Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses (cp. Idiosyncrasie).
Brunton (T. L.) und Cash (T. T.): Ueber vorbeugende Gegengifte, Centralbl. f. d. med. Wiss. 1884, n°. 31.
Phisalix et Contejean: Propriétés antitoxiques du sang du salamandre terrestre vis-à-vis du curare, Nouv. remèdes 1894, p. 434.
Roux (E.): Contribution à l'étude de la sérumthérapie dans la diphtérie. Nouv. remèdes 1894, p. 440; A propos de l'antitoxine diphthérique, ibid. p. 483.
Scofone: Toxicité comparée (voyez Idiosyncrasie).
Tizzoni: Ueb. experimentelle Immunität gegen den Tetanus, Internat. Beitr. z. wiss. Medicin, Virchow's Festschrift III, p. 29, Berlin 1891.
Zeehuizen (H.): Bijdrage tot de kennis der immuniteit tegenover enkele vergiften, Handelingen van het IIIe Natuur. Gen. Congres 1891, Utrecht p. 278.

Indigo.
Tarakh Nath Ghose: Indigo contre les ulcères, Nouv. rem. 1894, p. 335.

Iode.
Richet (L. A.): comparez Dujardin-Beaumetz, Dict. de thérap. 2e Edition III, p. 146.

Iodo-β-naphtol.
Braille: Iodonaphtol-β, a new antiseptic, The Satellite 1892, p. 117.

Iodobrome.
Kramer (F. N.): Die Radikal-Behandlung der Diphteritis. Amsterdam 1885. (Scheltema en Holkema).

Iodoforme.
Behring: Iodoform und Acetylen, Deutsche med. Wochenschr. 1887, n°. 20.
Billroth: (Discussion sur l'iodoforme), Verhandl. der deutschen Gesellsch. f. Chirurgie 1880.
Binz und Möller: Ueber Iodoform und über Iodsäure, Arch. f. exp. Path. 8, p. 309.
Böhm und Berg: Beiträge zur Pharmakologie des Iod, Arch. f. exp. Path. 5, p. 329.
Bouchardat: Emploi thérapeutique de l'iodoforme, Bull. gén. de thérap. 53, p. 32.
Bouma: Eine Reaction auf Jodoform, Centralbl. f. Chir. Dec. 1883.
Bruns (von): Ueber die Behandlung u. s. w. Verhandlung der deutschen Gesellsch. f. Chirurgie 1890.

Buchner: Ueber die Einwirkung der Iodoformdämpfe auf Cholera vibrio, Münch. med. Woch. 1887.
Colasanti (G.): Ricerche batteriologiche comparate tra l'azione dell' iodoformio, aristolo e dermatolo, Bollet. d. R. acc. med. di Roma, 1890—91, Fascic. 8.
Culbertson: Iodoform, Therap. Gazette. 1885, March.
Eerkes: Een geval van iodoform-vergiftiging, Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1892, II, p. 714.
Forster: Procesverbaal der Koninkl. Academie van Wetenschappen. Afdeeling Natuurkunde. IIIe reeks, VI, p. 341.
Franchini: Iodoform. Diss. Turin 1858.
Freij: voyez Dujardin-Beaumetz, Suppl. au Dict. de thér. 1895, p. 426.
Fürst: Iodoform-eczema, Münch. med. Woch. 1886, p. 909.
Garré: Zur Kropfbehandl. mit parenchym. Iodoform-Einspritzungen, Corresp. Blatt. f. schweizer Ärzte, 24.
Glover: On the physiological and med. properties of iodoform, Monthly Journal of medic. liter. 1847—'48, p. 578.
Hahn: Ein Beitrag zum Kapitel der Iodoformdermatitis, Therap. Monatshefte 1892, p. 83.
Harnack (E.): Ueber die Iodausscheidung im Harn nach Iodoform-Anwendung, Berl. kl. Woch. 1885, n°. 7.
Heijn und Rovsing: Das Iodoform als Antisepticum, Fortschr. der Medizin 1887, 15 Jan.
Högyes (A.): Ueber die physiologische Wirkung des Iodoforms und seine Umwandlung im Organismus. Arch. f. exp. Path. 20, p. 228.
Klees (R.): Over chloorvermindering in de urine bij acute koortsige ziekten. Diss. Amsterdam 1885, p. 62—64.
König: Das Iodoform als antiseptisches Verbandmittel, Centralbl. f. Chirurgie 1881, n°. 48.
Krevet: Zur Therapie der acuten Iodoform-dermatitis, Therap. Monatsh. 1888, p. 104
Liebrecht und Rohmann: Iodverbindungen der Eiweiss-stoffe, Pharm. Centralh. 1895, p. 357.
Maitre: Étude sur l'iodoforme 1856, Paris 8°.
Matschke: Ein Beitrag zur Kenntniss d. Iodoform-dermatitis, Ther. Monatsh. 1893, p. 502.
Mikulicz: Iodoform, Wiener med. Wochenschr. 1881, n°. 23.
Moleschott: Ueber die Heilwirkungen des Iodoforms, Offenes Schreiben, Wiener med. Wochenschr. 1878, n°. 24 et sqq.
Mosetig-Moorhoff: Iodoform als Wundverbandmittel, Wiener med. Wochenschr. 1880 n°. 43—51; 1881 n°. 13, 20, 21; Wiener med. Presse 1890, n°. 1.
Mrazek: Comparez Cantani: Farmacologia clinica, 2e Edit. V, blz. 56.
Müller (P.): Beitr. zum chem. Verh. d. Iodof. Centrlbl. f. Chir. 1893, p. 297; Ueb. die Res. des Iodof. D. med. Woch. 1893, p. 1271; Ueb. die Wirkungen d. Iod. of Husemann's Jahresb. 1894, p. 389.
Neisser: Zur Kenntniss der antibacteriellen Wirkung des Iodoforms, Virchow's Archiv 1887, Nov. et Dec.
Neumann comp. Cantani: Farmacologia, V, p. 56 et Thomann: Subcut. Iodoform-Einspritzung bei Syphilis, Centralbl. f. die med. Wiss. 1888, p. 785.
Pellacani: Sulla toxicologia del jodo etc. Ann. univers. di med. 1884; Jhrb. f. Thierchemie 1885, p. 117; cf. Kobert: Lehrb. d. Intoxicat. 1893, p. 373.
Prins (A. L.): Ueber den Einfluss des Iodes auf die Schilddrüse, Diss. Freiburg 1895.
Pointet: Décolorat. des solutions d'iodoforme, Nouv. remèdes 1891, p. 31.
Quaedvlieg: Bijdrage tot de kennis der lotgevallen van het uitwendig aangewende iodoform en iodol. Diss. Amsterdam, 1887.
Righini: Iodoformognosie, traduit de l'italien par Janssens 1863, Bruxelles.
Rummo: Études expérimentales sur l'action physiologique de l'iodoforme, Archives de physiologie 1883, p. 145.
Schnirer: Ueber die antiseptische Wirkung des Iodoforms, Wiener med. Presse, 1887, n°. 36, 37, 38.
Schultze: Die Behandlung einiger Symptome bei der Lungentuberkulose, Jahrbuch f. prakt. Medizin 1891, p. 224.
Sormani: Iodoform, Lancet 1889, 14 Dec.
Tilanus (C. B. Jr.): Ist Iodoform ein Antisepticum? Münch. med. Wochenschr. 1887, n°. 17.
Id.: Neuere Untersuch. über die antisept. Wirkung des Iodoforms.

Münch. med. Wochenschr. 1889, n°. 32 en 33.
Verneuil: Iodoforme, Bull. de thérap. T. 105, p. 305.
Vos (W. L. de): De behandeling van gewrichtstuberculose met iodoformolie, Diss Leiden 1892.
Zeehuisen (H.): Over de omzetting van iodoform in het dierlijk organisme, Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1893, I, p. 524.

Iodoformine (combinaison d'iodoforme et de tétramine d'héxamethylène).
Eichengrün, Iodoformin (geruchloses Iodoform), Ph. Centralh. p. 452.

Iodoformine (methylène diamine-méthane).
Bardet (G.): Recherches sur l'action thérap. de quelques derivés du formol, Nouv. remèdes 1894, p. 173.

Iodol.
Baczkiewich: Rech. exp. sur la désinfect. intestin., Nouv. remèd. 1893, p. 483.
Ciamician und Silber: Berichte der D. chem. Gesellsch. 1882.
Cohn (M.): Ueb. die Wirk. des Calomels bei gleichzeitiger Anwend. einiger substituirten Iodpräparate, Diss. Berlin 1888.
Marcus: Berl. klin. Wochenschr. 1886, n°. 21.
Mazzoni: Berl. klin. Wochenschr. 1883, n°. 43.
Pahl: Untersuch. über das Iodol. Diss. Berlin 1886.
Pallin: Therap. Monatshefte, 1887, p. 324.
Quadvlieg: Diss. Amsterdam, voyez Iodoforme.

Iodophénine.
Schölvien: Therap. Monatsh. 1891, p. 310; Nouv. remèd. 1891, p. 307, 406.
Schuller: Wien med. Presse, Jan. 1894; Nouv. remèdes, 1894, p. 224.
Siebel (W.): Deutsche med. Woch. 1891, p. 524.

Iodophénol.
Strubing: Behandl. d. Diphtherie; D. med. Woch. 1892, n°. 6.

Iodopyrine.
Münzer: Prag. med. Wochensch. 1891, n°. 4.

Iodozone.
Robin (A.): Ann. de thérap. 1892, p. 281.

Iodure de soufre.
Prunier (L.): Étude comparée des formes sous lesquelles le soufre est employé en médecine, Iodures de soufre, Nouv. remèdes 1895, p. 493.

J.

Jeûne (Influence du .... sur l'action médicamenteuse).
Adducco: Influenza del digiuno sopra l'intensità di alcuni sustanze tossiche, Boll. Acc. med. di Roma 19, fasc. 2, p. 184.
Jordan: Zur Frage üb. den Einfluss des Hungerns auf die Wirk. d. Arzneimittel, Centr. f. med. Wiss. 1895, p. 145.
Malinin (Th.): Ueber den Einfluss des vollen und des leeren Magens auf die Schnelligkeit der Resorption, etc. Centr. f. inn. Med. 1895, p. 379.
Pugliesi: Sui processi sintetici nei animali à digiuno, Husemann's Jahresb. üb. 1893, p. 441.

L.

Lorétine (Acide méta-iod-orthoxylquinoline-sulfurique).
Blum und Marwald: Münch. med. Woch. 1894, n°. 36; Nouv. remèdes 1894, p. 534.
Claus (Ad.): Meta-iodoxychinolin-sulfosäure, ein neues Antisepticum zum Ersatz des Iodoforms, Arch. f. Pharm. 231; Th. Monatsh. 1894, p. 73.
Fenzling: Ueb. Anwend. und Wirk. eines neuen Iodpraeparates, D. thierärztl. Woch. 1893; Th. Monatsh. 1894, p. 73.
Schinzinger: Ueb. ein neues Antisepticum: das Loretin, Verh. d. Gesellsch. d. D. Naturf. und Ärzte 1893; Th. Monatsh. 1894, p. 73.

Losophane (Triïodocrésol).
Abbot Cantrell: Losophan in dermatologie, Ther. Gaz. 1895 April; Nouv. remèd. 1895, p. 275.
Descottes (F.): Études sur le losophane, Thèse de Paris 1893; Therap. Monatsh. 1893, p. 68.
Saalfeld (E.): Ueber Losophan, Ther. Monatsh. 1893, p. 544.
Waugh: Losophan gegen Pruritus, Ther. Monatsh. 1893, p. 471.

Lysol.
Cramer und Wehmer: Ueber die Anwendung von Lysol in der Praxis, Berl. kl. Wochensch. 1890, n°. 52.

Gerlach: Lysol ein neues Desinfektionsmittel, Wiener med. Presse 1890, n°. 21; Zeitschr. f. Hygiene X.
Hang: Le lysol dans les maladies de l'oreille, Nouveaux remèdes 1891, p. 473.
Michelsen: Lysol in der Gynäkologie, Centralbl. f. Gynäkologie 1891, n°. 1.
Schottelius: Vergleichende Untersuchungen u.s.w. Münchener med. Wochenschr. 1890, n°. 19 en 20.
Szuman: Nouv. contribution à l'action du lysol, Nouv. remèdes 1891, p. 410.

M.

Métadioxybenzol voyez Résorcine.
Méthylène (Bleu de).
Aulnay (d' R.): Traitement de la vaginite blenorrhagique par le bleu de méthylène, Nouv. remèdes 1893, p. 303.
Drzcwrecki (J.): A case of poisoning by methylblue, Husemann's Jahresb. 1893, p. 402.
Guttmann und Ehrlich: Ueber die Wirkung des Methylenblau bei Malaria, Berl. klin. Wochenschr. 1891, n°. 39.
Guttmann und Lippmann: Ueb. schmerzstillende Wirkung des Methylenblau, Deutsche med. Wochenschr. 1890, n°. 23.
Kasom-Beck: Bleu de méthylène dans le traitement local de la diphtérie, Nouv. remèdes 1894, p. 107.
Madden (T. M.): Bleu de méthylène contre le prurit vulvaire, Nouv. remèdes 1895, p. 15, 71.
Rose: Bleu de méthylène dans la diphtérie, Nouv. rem. 1894, p. 251.
Microcidine.
Berlioz: La microcidine, nouvel antiseptique, Nouv. remèdes 1891, p. 209.
Myrtille (Airelle, Vaccinium myrtillus).
Bourtseff: Airelle contre la blénnorrhagie et les angines, Nouv. rem. 1892, p. 514.
Koppeschaar: De boschbes als geneesmiddel, Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1891, II, p. 826.
Pel: De boschbes als geneesmiddel, Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1891, II, p. 509.
Winternitz: Ein Heilmittel aus der Küche, Blätter f. klin. Hydrotherapie 1891, p. 38.

N.

Naphtaline.
Bouchard: Leçons sur les auto-intoxications 1887, p. 105—107.
Bouchard et Charrin: Cataract nach Naphtalin, Therap. Monatsh. 1887, p. 119 (C. R. de la Société de Biologie).
Cantani: Farmacologia clinica, Tome II, p. 386.
Chavernac: Naphtalin bei Keuchhusten, Therap. Monatsh. 1891, p. 638.
Dieterich: Désodorisation de la naphtaline, Annuaire de thérap. 1893, p. 93.
Edlefsen: Ueber das Verhalten des Harns nach Naphtalingebrauch, Verhandl. des VII Congresses f. innere Medizin 1888, p. 435.
Evers: Erkrankung durch Naphtalin. Berl. klin. Woch. 1884, n°. 37.
Fronmüller: Naphtalin, Memorabilien 1882, n°. 5, p. 257.
Fürbringer (P.): Abortivbehandlung des Unterleibstyphus, Therap. Monatsh. 1887, p. 144.
Kauling: Beitrag zur prakt. Verwerthbarkeit des Naphtalins. Diss. 1887.
Kolinski: Zur Kenntniss der Wirkung des Naphtol auf das Auge, St. Petersb. med. Wochenschr. 1889.
Koroleff: De la naphtaline dans la coqueluche, Nouv. remèd. 1894, p. 141.
Lazzaro: Sur l'action vermifuge de la naphtaline, Nouv. rem. 1892, p. 513.
Pedkow: Naphtaline contre les morsures des insectes, Nouv. rem. 1894, p. 143.
Penzoldt (F.): Ueb. einige Erscheinungen am Harn nach Naphtalingebrauch, Arch. f. exp. Path. 21, p. 169.
Pick: Nebenwirk. des Naphtalins, Deutsche med. Wochenschrift 1885, n°. 10.
Rossbach: Ueber die Behandlung verschiedener Krankheiten mit Naphtalin, Berl. kl. Woch. 1884, p. 665, 729.
Id.: Zur Naphtalinfrage, Ibid. 1885, n°. 14.
Id.: Die Züricher Naphtalin-Beobachtungen, Centralbl. f. klin. Med. 1885, n°. 1.
Snellen (H. Jr.): Netvliesaandoeningen bij naphtalinevergiftiging, Diss. Utrecht 92, voyez Ned. Tijdschr. v. Geneeskunde 1892. Deel I, p. 744.

O.

Ilosva: Ozone, Bull. de la Société chimique de Paris, 1889, p. 360, 377.
Id.: Naturwiss. Rundschau 1890, p. 37.
Larat et Gautier: Valeur thérapeutique de l'ozone, Nouveaux remèdes 1892, p. 157.
Lenderer: Das unreine Blut, Sauerstoff und Ozonsauerstoff. Berlin 1870.
Schulz: Ueb. chronische Ozonvergiftung, Arch. f. exp. Path. 29, p. 364.
Sletoff: Contribution à l'action de l'ozone dans la tuberculose pulmonaire, Nouv. remèdes 1895, p. 307.
Thompson: Notes on the physiological action of ozone-preparations, New-York med. Record 1893, 3 March.

P.

Parachlorophénol.

Elsenberg: Parachlorphenol bei Lupus, Archiv. f. Dermat. und Syphilis, 1894, 28.
Karpow: L'action désinfectante des monochlorophénols, Jahresb. f. Thierchemie 1893, p. 662.
Passerini: Gazette degli Osped. 1891, n°. 62, comparez Merck's Jahresb. üb. 1892, p. 52.
Spengler: Sur l'action bactéricide du parachlorophénol sur le bacille de Koch, Ann. de thérap. 1895, p. 145.
Tschouriloff: Chloro- et bromo-phénol contre l'érysipèle, Nouv. remèdes 1893, p. 353.

Pellétiérine (Écorce de Grenadier).

Bérenger Féraud: Traitement du ténia, Bull. de thérap. 1885, 30 Mei.
Camiccian und Silber: Ueb. die Alkaloide der Granat-wurzelrinde, Berichte d. D. ch. Gesellsch. 1894; Ph. Centralh. 1895, p. 6.
Coronedi: Contributo allo studio degli antelmintici, Azione fisiol. della pelletierina, Lab. di mat. medica a Firenze I, p. 68.
Dujardin-Beaumetz: De l'action physiologique et thérap. des sels de pellétierine, Bull. de thérap. 1880, p. 433.
Kamnitzer: Ueber die Wirkung der Granatwurzel, u.s.w. Diss. Berlin, 1883.
Küchenmeister: Archiv. f. phys. Heilk. 10, p. 630, 1857.
Rochemure: Pellétiérine 1879, Thèse de Paris.
Schröder (W. von): Ueber das Pelletierin, Archiv f. exp. Path. 18, p. 381.
Vrij (de): Granaatbastextracten, comparez Compend. annuaire de thérapeutique de Bouchut 1885, p. 154.

Permanganate de potasse.

Bokai: Permanganate de pot. comme antidote du phosphore, Nouveaux remèdes 1892, p. 47.
Couty et Lacerda: De l'action du permanganate de potasse etc. Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 24 April 1882.
Demarquay: Note sur les propriétés désinfect. du permanganate de potasse, Comptes rendus 1863.
Fraser (T. R.): Serpents venom; artificial and natural immunity, Proc. of the R. S. of Edinburgh, 20, p. 448—474.
Guye: Twee onbeduidende geneesmiddelen, Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1887. I, p. 25; II, p. 605.
Kossa: Therapie d. Cyanvergiftungen, Centr. f. med. Wiss. 1894, n°. 17.
Lacerda: Du permanganate de potasse comme antidote du venin des serpents, Comptes rendus de l'Acad. des Sciences Févr., 1882.
Miquel, comparez C. Paul: Des antiseptiques propres etc. Congrès international de thérapeutique 1889, p. 178.
Moor (W.): Permang. de pot. comme antidote de la morphine, Nouv. remèdes 1894, p. 300.
Rutgers: Geneesk. Jaarboekje voor 1887.
Id.: Twee onbeduidende geneesmiddelen, Ned. Tijdschrift voor Geneeskunde II, 603.
Vincent: Pilules de permanganate de potasse, Nouveaux remèdes 1890, p. 168.
Vulpian: Études expérimentales relatives à l'action du permanganate de potasse, Comptes rendus, Mars 1883.

Phénol (Acide phénique, carbolique).

Aufrecht: Zur Therapie des Erysipels vermittelst sub[illegible]ion von Carbol, Centralbl. f. die m[illegible] 1874, n°. 9, p. 129.

Baumann: Ueb. gepaarten Schwefel im Organismus, Pflüger's Arch. Bd. 13, p. 288.
Baumann und Preusse: Ursache der Färbung des Carbolharns, Archiv f. Anat. u. Physiol. Abth. für Phys. 1879, p. 245.
Benedikt (W.): D. Med. Wochenschrift 1892, n°. 10.
Binnendijk: Sur les propriétés toxiques de l'acide phénique. 6e Congrès internat. des sciences médic. Amsterdam II, p. 370—389.
Bongers: Ueb. die Ausscheidung körperfremder Stoffen i. d. Magen. Archiv f. exp. Path. 35, p. 424.
Blyth (A. W.): Poisons, Effects and Detection. London 1884, p. 153.
Carlier: La gangrène phéniquée, Gaz. des hopitaux 1892, n°. 38.
Charteris: Notes on carbolic acid, Brit. med. Journ. 1892, 31 December.
Czygan: Ein Fall von Vergiftung mit Carbol, Therap Monatsh. 1891, p. 413.
Delahousse: Archives de médecine militaire, 1883, p. 270.
Desplats: voyez Dujardin-Beaumetz, Dict. de thérap. 1889, Article Phénol, p. 199.
Fabini (E.): Contribution à l'étude du phénérythène, Nouv. remèdes 1892, p. 39.
Filleau: De l'emploi de l'acide phénique en injections hypodermiques, Revue des sciences médic. 1886.
Frankenburger: Centralbl. f. Chirurgie 1891, n°. 33.
Geuns Jr. (van): Waarde van carbolzuur als desinfecteermiddel, Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1872, p. 481.
Gies: Zur Kenntniss der Wirkung der Carbolsäure, Arch. f. exp. Path. 12, p. 401—420.
Hallopeau: L'atténuation de l'action irritante de l'acide phénique, Nouv. rem. 1893, p. 91.
Hoff (J. M. van 't): Over carbolintoxicatie, Diss. Leiden, 1882.
Husemann (Th.): Toxische Studien über Carbolsäure und Creosot, Deutsche Klinik 1870, comparez Falck: Toxicologie 1870, p. 207.
Hüter: Die parenchymatösen Injektionen von Carbolsäure als antiphlogistisches Mittel, Centralbl. f. die med. Wiss. 1875, p. 217.
Krukenberg: Zeitschr. f. Geburtshülfe 21, p. 167.
Langerhans: Veränd. d. Luftwegen bei Carbolsäure-Vergift, Centrlb. f. med. Wiss. 1893, p. 464.
Martin (A.): De l'acide phénique en injection souscutanée dans le traitement des affect. rhumatismales, Nouv. remèd. 1894, p. 3.
Model: Vergiftung durch Carbolsäure, Therap. Monatsh. 1889, p. 482 (comparez aussi Mosler: Deutsches Arch. f. kl. Med. 1872).
Olivier: Du vésicatoire pheniqué chez les enfants, Bull. gén. de thér. 30 Aôut 1892, p. 145.
Plugge: Rotting en gistingwerende werking van carbolzuur, Maandbl. v. Natuurwetenschappen, 2e Jaargang, p. 82, 97, 113, 135, 137.
Renaud: De l'absorption cutanée etc., Bull. gen. de thér. 1894, 1 Aôut.
Rumbold: Acute Carbol-Intoxication, W. med. Wcch. 1893, p. 1417.
Schobert: Antidotes de l'acide phénique, Nouv. remèd. 1894, p. 48.
Späth: Ein Fall von Carbolsäurevergiftung mit Heilung, Wurtemb. Correspondenzbl. 1890, n°. 14.
Steinhausen: Ueber Carbolgangrän, Diss. Berlin 1892; Husemann's Jahresb. üb. 1892, p. 388.
Tauber: Studien über Entgiftungs-therapie, Arch. f. exp. Path. 36, p. 197.
Thiéry et Fosse: La pulvérisation phéniquée, Gaz. médic. Paris. 31 Oct. 1891.
Treub: De antiseptische wondbehandeling 1885, p. 102,
Turtschaninow (P.): Exp. Studien üb. den Ursprungsort einiger klinisch wichtigen tox. Krampfformen, Arch. f. exp. Path. 34, p. 208—246.
Valude: comparez Dujardin-Beaumetz, Art. Phénol. Dict. de Thérapeutique.
Verneuil: comp. " " " " "
Winslow (W. H.): Philadelph. med. Times 1874, p. 817.
Zwaardemaker: Idiosyncrasie bij carbolvergiftiging, Ned. Tijdschr. van Geneesk. 1887, II, 41.

Phénolborique (Acide).

Molinari: L'acide phénolborique, Nouv. remèdes, 1893, p. 370.

Phénosalyle.

Christmas: Sur la compos. et les proprietés du phénosalyle, Nouv. remèdes 1893, p. 308, 512; Ph. Centralh. 1893, p. 393, 730.

Phénol trichloré.
Kobert: comp. Schmidt's Jahresb. 1883, p. 233.
Popoff: Centrb. f. Chir. 1883, n°. 27.
Pyoktanine.
Belloti: Pyoktanine, Riforma Medica, 1889.
Billroth, cité par Wanscher: Klin. Beitrag zur Beurtheilung des Pyoktanins, Therap. Monatsh. 1891, p. 142.
Cholewa: Ueber Pyoktanin bei Stirnhöhlen-Eiterung, Therap. Monatsh. 1891, p. 189.
Condamine: Pyoktanine, Progrès médical 1891, n°. 22.
Dujardin-Beaumetz: Des analgésiques anthithermiques, Congrès internat. de thérap. 1889, p. 57—60.
Graefe und Jaennicke: Ein Beitrag zur Kenntniss des Pyoktanins, Fortschr. der Medizin, 1890, n°. 10 en 11.
Grün: Pyoktanin and Carcinoma, British med. Journal 1891, April.
Hellat, Tilling und Wanach: Ueb. Pyoktanin-Injektion gegen Neugebilde, Ther. Monatsh. 1893, p. 80.
Husemann: Jahresb. über Pharmak. u. Toxikologie, 1891, p. 410.
Kraus: Pyoktanin, Centralbl. f. Chirurgie 1891, p. 658.
Liebreich: Das Methylviolet (Pyoktanin), Therap. Monatsh. 1890, p. 344.
Meijer: Behandl. d. Carcinoms mit Pyoctanin, Berl. kl. Woch. 1894, n°. 26.
Merck: Jahresbericht 1892, p. 60.
Mosetig-Moorhof: Action de la pyoctanine sur le tissu cancéreux, Wiener med. Presse 1891, n°. 6; Nouv. remèdes 1891, p. 106.
Neufeld: Pyoktanin bei Cholera, Münch. med. Woch. 1894, n°. 51.
Neupert: Pyoktanin, Centralbl. f. Chirurgie 1891, n°. 32.
Oefele: Pyoctanine dans le traitement du carcinome du pylore, Nouv. remèdes 1891, p. 354.
Penzoldt und Beckh: Ueber die antibact. Wirkung der Anilinfarbstoffe, Archiv f. exp. Path. 26, p. 310.
Petersen: Ueber die antibact. Wirking der Anilinfarbstoffe, Wiener kl. Woch. 1891, p. 258.
Posselt: Pyoctanine dans la blennorhagie, Nouv. remèdes 1894, p. 470.
Stilling: Ueber die therap. Verwerthung der Anilinfarbstoffe, Wiener kl. Woch. 1891, p. 258.
Id.: Anilinfarbstoffe als Antiseptica, Strassburg 1890.
Tessari: Die Chromotherapie der unzugänglichen Neubildungen, D. med. Zeitung 1893, p. 68.
Troje und Garré: Chirurgische und bakterielle Erfahrungen über das Pyoktanin, Münch. med. Woch. 1890, p. 431.
Wanscher: Klin. Beiträge zur Beurtheilung des Pyoktanins, Therap. Monatsh. 1891, p. 441.

Q.

Quinoline Rhodanates de.... voyez *Rhodanates.*

R.

Réduction (de médicaments dans l'organisme).
Binz (C.): Die Oxydation der arsenigensäure durch Organsäfte, Arch. f. exp. Path. 36, p. 275; Ueber Iodoform und Iodsäure, Archiv f. exp. Path. 8, p. 309.
Binz (C.) u. Schulz: Die Arsenwirkungen vom chemischen Standpunkt betrachtet, Arch. f. exp. Path. 11, p. 200; Dritte Abhandl. z. Theorie der Arsenwirkung, ibid. 14, p. 345.
Husemann (Th.): Erwiesenes und theoretisches vom Arsen, D. med. Woch. 1892, n°. 48 et n°. 50.
Isambert: Études chimiques sur l'emploi du chlorate de potasse, Paris 1856.
Ruhemann: Verwerthbarkeit der Iodsäure, Ther. Monatsh. 1894, p. 117.
Savori (A.): Ricerche sperimentali sulla sorte ultima dell' acido arsenioso nell' organismo, Annali di chimica 1894.
Schulz (H.): Weiterer Beitrag z. Theorie der Arsenwirkungen, Archiv. f. exp. Path. 13, p. 256; Vierte Abhandl. z. Theorie der Arsenwirkungen, ibid. 15, p. 322.

Résorcine (Métadioxybenzol).
Andeer: Einleitende Studien über das Resorcin. Würzb. 1880; Virchow's Archiv. Bd. 119, H. 1, Bd. 22, H. 2.
Ib.: Ueber die therap. Verwerthung des Resorcins. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1881, n°. 36, 43 en 51; 1882 n°. 20; 1883 p. 849; 1884 p. 116, 727, 913; 1885 p. 1, 256, 736; 1888 p. 785; 1889 p. 721, 865.
Dujardin-Beaumetz et Callias: Bulletin de thérapeutique 1881, p. 3 et 49.
Epaminondas: Husemann's Jahresb. (Virch. u. Hirsch Jahresbericht), 1884.
Fröhlich: Resorcin als diagnost. Farbstoff, Jahrb. d. Medizin üb. 1893, p. 501.
Hallopeau: La résorcine dans le traitement de la pourriture d'hôpital, Nouv. remèdes, 1892, p. 294.
Jamieson: Savon surgras salicylo-résorciné, Nouv. remèdes 1892, p. 48.
Kimmijzer (W. C.): Bijdrage tot het erkennen van resorcine in de urine, Ned. Tijdschrift v. Geneesk. 1883, p. 275.
Munnich (A. J.): Monatschrift f. prakt. Dermatologie, 1885.
Stokvis: Twee zeldzame kleurstoffen in de urine, Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1889, II, 409.
Tymowski (v.): Ueb. Behandl. d. Larynx-Geschwüre mit Resorcin, Centrbl. f. med. Wiss. 1892, p. 151.
Résorption (et lieu d'administration).
Ashdown (H. M.): On absorption from the mucous membrane of the urinary-bladder, Journ. of anat. and physiology **21**, p. 298.
Bacelli (G.): Le inezioni endovenose di sublimato corrosivo, Gazetta medica di Roma 1893, 1 Juni.
Bazy: De l'absorption par les voies urinaires, Archives de méd. expérim. et d'anat. path. 6, p. 526; Centralblatt f. med. Wiss. 1894, p. 893.
Bernard (Cl.): Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses, Paris 1857, p. 57—60.
Botey: Archives générales de médecine, 1890, Sept. p. 367.
Boyer et Guinard: Revue Scientifique 1894, I, p. 812.
Chapuis (A.): Influence des corps gras sur l'absorption de l'arsenic, 1880, Paris.
Daremberg (G.): Les injections sous-cutanées d'huile chez les cobayes et les lapins, Compt. rend. Soc. de biologie **40**, p. 702.
Eulenburg (A.): Die hypodermatische Injektion der Arzneimittel, eine gekrönte Preisschrift 1865, Berlin, A. Hirschwald.
Fubini (D.) et Pierini: Assorbimento della pelle, Annali di chimica, 1893.
Fürbringer (P.): Experimentelle Untersuchungen über die Resorption und Wirkung des regulinischen Quecksilbers der grauen Salbe, Virchow's Archiv **82**, p. 491.
Gimbert: De l'injection souscutanée de l'huile d'olives comme véhicule de médicaments, C. R. Société de biologie **40**, p. 733.
Gioffredi (C.): Sul potere coibente del fegato e del cervello negli avvelenamenti alcoolici, Gazetta degli Ospitali 1893; Centrlbl. f. med. Wiss. 1893, p. 844.
Godefroy (J.): De vochtresorptie uit den darm na verhooging van het NaCl-gehalte van het bloed in verband met de behandeling van cholera. Diss. Amsterdam 1887.
Guinard: Recherches sur l'absorption cutanée, Lyon médical 1891; Ctblt. f. d. med. Wiss. 1892, p. 373.
Hahn (M.): Die Ecksche Fistel zwischen der unteren Hohlvene und der Pfortader, Archiv f. exp. Path. **32**, p. 161.
Hamburger (H. J.): Ueb. die Regelung der osm. Spannkr. v. Flüssigkeiten etc. Ein Beitr. z. Kenntn. d. Resorption, Verh. K. Ak. v. Wetensch. 2e Sectie, IV, n°. 6.
Héger: Expériences sur la circulation du sang. Thèse d'agrégation, Bruxelles 1873; Notice sur l'absorption des alcaloïdes dans le foie etc. Bruxelles, 1877.
Heile (W. v. d.): Over de cumulatieve werking van digitaline en helleboreïne Diss. Amsterdam, 1883.
Hüfner (G.): Ueber die Undurchlässigkeit der menschlichen Haut für Lithiumsalze, Zeitschr. f. phys. Chemie **4**, p. 378.
Jawein: Zur Frage über die Resorption von Iodkalium durch die Haut, Jahresbericht f. Anat. und Physiologie 1893, p. 413.
Juckuff (E.): Ueber die Verbreitungsart subcutan beigebrachter mit den Gewebssaften nicht mischbaren Flüssigkeiten, Arch. f. exp. Path. **32**, p. 124.
Kossa: Die Resorption der Gifte an abgekuhlten Körperstellen, Archiv. f. exp. Path. **36**, p. 120.
Lautenbach: On a new function of the liver, Philadelphia med. Times, 26 Mai 1877.

Leubuscher (G.): Einfluss von Arzneimitteln auf die Darmresorption, Verhandl. d. Cong. f. innere Medizin 1890, p. 436; und Tecklenburg: Ueber den Einfluss des Nervensystems auf die Resorption, Virchow's Archiv, 138, p. 364.
Lewiu (G.) und Goldschmidt: Versuche über die Beziehungen zwischen Blase, Harnleiter und Nierenbecken, Virchow's Archiv, 134, p. 33.
Luff: Sur l'absorption des remèdes contenus dans les onguents, Nouveaux rem. 1891, p. 128.
Main et Lemanski: Bulletin général de thérapeutique 1893, p. 27.
Mesnil (du): Ueber das Resorptionsvermögen der menschlichen Haut, Deutsches Archiv f. klin. Medizin 50, p. 101, 51, p. 525.
Monnikendam (S.): Over splitsing van iodium- en bromium-verbindingen in het dierlijk lichaam. Diss. 1886, Amsterdam.
Nencki: voyez M. Hahn.
Orlow: Einige Vers. üb. die Res. d. Bauchhöhle, Pflüger's Archiv 59, p. 170.
Pick (E.): Versuche über die functionnelle Ausscheidung der Leber bei Saügethieren, Archiv f. exp. Pathologie 32, p. 382.
Posner (C.): Ueber Resorption vom Mastdarm aus, Verhandl. d. Congresses f. innere Medizin 13, p. 470.
Pousson et Segalas: Sur le pouvoir absorbant de la vessie chez l'homme, C. R. 22 Juin 1895, Ctbl. f. m. W. 1895, p. 556.
Pravaz (J. C. T.): Sur le traitement des anévrysmes 1857, Paris.
Santori (F. D.): L'influenza dei grassi sull' assorbimento di alcuni metalli, Bollet. della R. accad. med. di Roma 1891—1892, p. 689.
Schiff (M.): Sur une nouvelle fonction du foie, Archives des sciences physiques et naturelles, Génève 1877, Mars, p. 293.
Schott (G.): Physica curiosa sive mirabilia naturae et artis. Herbipoli 1662.
Schupfer (F.): L'azione protettiva del fegato contro gli alcaloidi, Bollet. della R. accad. medica di Roma, 1894.
Touvenaint: Série d'expériences sur l'injection sous-cutanée d'huiles simples, Bullet. génér. de thérap. 1892, n°. 15.
Treves (Marco): Di alcune ricerche intorno al potere di absorbimento della mucosa nasale, Gaz. med. di Roma 1893, p. 558.
Wood (Alexander): On a new method of introducing medicines into the system, Edinburgh med. Journ. 1853.

Rhodanates de quinoline.
Edinger: Ein chem. Beitrag etc., D. med. Woch. 1895, n°. 24.
Müller: Bakteriol. Untersuchungen über die Edingerschen Rhodanate, Centrb. f. Bakt. 1895, n°. 20, p. 750.

S.

Safrol (comparez *Thymol*).
Heffter: Zur Pharmakologie der Safrol-Gruppe, Archiv. f. exp. Path. 35, p. 324.
Salacétol.
Barbey: Das Salacetol, voyez Ph. Centralb. 1895, p. 332.
Bourget und Barbeij: Salacetol, Ther. Monatsh. 1893, p. 604.
Fritsch: Pharm. Centralhalle 1893, p. 194.
Richetti: Sur l'action phys. et thér. du salacétol, Revue de trav. scientifiques italiens par U. Mosso, Archiv. ital. de biol. 33, fasc. 1—2.
Salautol.
Bourget: Sur l'action antidiarrhéique du salautol, Nouv. remèd. 1894, p. 562.
Salicylique Acide.
Binz: Zerlegbarkeit des salicylsauren Natrons, Berl. klin. Woch. 1876, n°. 27.
Buchholtz: Antiseptica und Bakterien, Arch. f. exp. Path. 6, p. 1.
Celli: cité par Dujardin-Beaumetz. Dict. de Thérap. article: Salicylique p. 506.
Fafiousse: Cancer utérin traité par des injections d'acide salicylique, Nouv. remèdes, 1895, p. 163.
Fürbringer (P.): Die Krankheiten der Harn- und Geschlechtsorgane. 2e Ed. 1890.
Kolbe: Journal f. praktische Chemie [2] 10, blz. 89, 11, p. 9.
Ozegowski: Acide salicylique contre les ténias, Nouv. remèd. 1893, p. 264.
Schreuder (J. C.): Over den invloed van salicylverbindingen op de samenstelling der urine. Diss. Utrecht, 1888.
Sée (Germain): Enteritis muco-membranacea, Centralbl. f. d. gesammte Therapie 1894, n°. 7; Therap. Leist. d. J. 1894, p. 63.
Thiersch (C.): Klinische Ergebnisse über Lister'sche Wundbehandlung und

über den Ersatz von Carbolsäure durch Salicylsäure. Volkmann's klin. Vorträge 84 u. 85, 1875.

Salithymol.

Krollo (W.): Sur les proprietés de l'action thérap. du salithymol, Nouv. rem. 1895, p. 226.

Salol.

Barabini: Le salol comme anthelmintique, Revue des travaux pharmacol. ital. par U. Mosso, p. 18. Arch. de biol. ital. 23, I—2.

Brunner: Zur Diagnostik der motorischen Insufficienz des Magens, Deutsche med. Wochenschr. 1889, nº. 7.

Cartas: Erythème eczémateux à la suite des pansements au salol, Nouveaux remèdes 1891, p. 516.

Chlapowski: Ein Fall von Exit. letal. nach einer kleinen Gabe Salol, Therap. Monatsh. 1891, p. 213.

Dietrich: Pharmac. Centralh. 1893, p. 719, 720.

Ewald und Sievers: Zur Pathologie u. Therapie der Magenkrankheiten, Ther. Monatsh. 1887, p. 289.

Girode: A propos du salol dans le choléra, Nouv. rem. 1893, p. 270.

Hesselbach: Untersuch. über das Salol, Therap. Monatsh. 1890, p. 558.

Huber: Zur Bestimmung der motorischen Thätigkeit des Magens, Münch. med. Woch. 1889, nº. 19.

Josias: Intoxic. par le salol administré à l'intérieur, Bull. gén. de thérap. 1894, 24 Avril, p. 96.

Nencki: Ueber die Spaltung der Säure-ester der Fettreihe u.s.w. Archiv f. exp. Path. 20, p. 367.

Oederer: Sur le revêtement salolé des pilules, Nouv. remèdes 1894, p. 350.

Patein: Décomposition du salol dans l'économie, Nouv. remèdes 1890, p. 147.

Reale et Grande: Sulla scomposizione del salolo, Centralbl. f. med. Wiss. 1893, p. 331.

Sahli: Ueber die therap. Anwendung des Salols, Corresp. Bl. d. schweizer Aerzte 1886; Ueber die Spaltung des Salols u.s.w. Therap. Monatsh. 1887, p. 133.

Silberstein: Zur Diagnose der motorischen Insufficienz des Magens, Deutsche med. Wochenschr. 1891, nº. 9.

Wotitzky: Ueber den diagnostischen Werth des Salols u.s.w. Prag. med. Woch. 1891, nº. 11.

Salol tribromé.

Farjans: Zersetz. v. Tribromsalol durch den th. Organismus, Archiv f. Hygiene 20, p. 384.

Salophène.

Hitschmann (R.): Ueb. die Wirkung des Salophens und die krystallinische Ausscheidung desselben ... durch die Haut, Wien. kl. Woch. 1892, nº. 49.

Siebel (W.): Pharmakol. Unt. üb. Salophen ein neues Salicylsäurederivat, Ther. Monatsh. 1892, p. 31.

Salubrine.

Seve et Nibbing: Sur la compos. et l'act. thér. de la salubrine, Nouv. remèdes 1895, p. 155, 216.

Santonine (Semen contra).

Battistini: Bollet. della R. acc. med. di Roma 19, p. 22.

Binz: Santonin, Archiv f. exp. Path. 6, p. 300, 25, p. 367.

Canizzaro: Berichte d. D. chem. Ges. 18, p. 1246.

Canizzaro et Coppola: Berichte der deutschen chem. Gesellschaft 19, p. 2260.

Coppola: Ueber die physiologische Wirkung einiger Derivate der Santonins, Jahrb. f. Thierchemie 1887, p. 92.

Cramer: D. med. Wochenschrift 1889, nº. 52.

Demme: Fälle von Santonin-vergiftung, Centralbl. f. klin. Med. 1892, p. 614; Nouv. remèdes 1892, p. 195.

Hasselt (van) en Rienderhoff: Bijdrage tot de toxicodynamische kennis van het santonine, Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1859, p. 618.

Jaffé (M.): Ueb. das Verhalten des Santonins im thierischen Stoffwechsel, Ztsch. f. kl. Medic. Leyden's Festschr. 1890, p. 7 (17 Suppl.).

Kramer (L.): Ueber die Santoninkrämpfe bei Kaninchen, Schmidt's Jahrb. 1894, nº. 10, p. 29.

Marfori (Pio): Die angebliche cholagoge Wirkung des Santonins, Jahrb. f. Thierch. 1889, p. 289.

Merek: Ueber das Artemisin einen Begleiter des Santonins, Merck's Jhrb. üb 1894, p. 8.
Rose (E.): Ueb. die Farbenblindheit durch Genuss von Santonsäure, Virchow's Archiv 19, p. 522; 20, p. 245.
Turtschaninow: Ueb. den Ursprungsort einiger klinisch wichtigen toxischen Krampfformen, Arch. f. exp. Path. 34, p. 208.
Saprol.
Cappella: Ricerche sul saprolo, Boll. della R. Acc. medica di Roma 19, fascic 7.
Gross (H.): Contribution à l'action désinfectante du saprol, Nouv. rem. 1893, p. 484.
Silicate de soude.
Rabuteau: Gaz. méd. de Paris 1868, p. 665; Éléments de thérap. 1865 (p. 1041).
Silicofluorure de soude.
Bokenham: Report on the value of sodium silicofluorid as an antiseptic, Brit. med. Journ. 1890, Febr.
Tappeiner: Ueber die Wirkung des Fluornatrium, Arch. f. exp. Path. 25, 204; 27, 108.
Thomson (1888) cité par Bokenham. Brit. med. Journ. 1890, Febr.
Solvéol, *Solutol* voyez *Crésol.*
Soufre (Sulfites et hyposulfites alcalins).
Alvaro Alberto: Congrès de thérap. 1889, p. 185.
Debraye en Legrain: Ueber die Biogenese des Schwefelwasserstoffs, Jahrb. f. Thierchemie 1890, p. 440.
Harrison: Locale Behandl. des Lupus mit schwefliger Säure, Ther. Monatsh. 1892, p. 676.
Norbury: Sulfite de calcium contre la tonsillite, Nouv. rem. 1892, p. 440.
Paul (C.): Congrès internat. de thérap. 1889, p. 179.
Pfeiffer (L.): Zur Kenntniss der giftigen Wirkung der schwefligen Säure. Archiv f. exp. Path. 27, p. 261.
Pohl: Ueber die Wirkung des Schwefelwasserstoffs, Arch. f. exp. Path. 22, p. 12.
Polli: Saggio farmacologico sui solfiti, Milano 1861.
Rösing: Ueber die Oxydation von Eiweiss in Gegenwart von Schwefel, Diss. Rostock; Centrlbl. f. d. med. Wiss. 1891, p. 956.
Semmola: Congrès internat. de thérapeutique 1889, p. 484.
Sostegni et Sannino: Ueber die Entstehung von Schwefelwasserstoff bei der Alkoholgährung, Jahresbericht für Thierchemie 1890, p. 440.
Sozoiodol.
Bufalini (G.): Sul valore terapeutico del Sozoiodolo, Bollet. della Societa i Siena 1888; Jahrb. f. Thierchemie üb. 1888, p. 28.
Cohn: Ueber die Wirkung des Calomels bei gleichzeitiger Anwendung substituirter Iodpraeparate. Diss. Berlin 1888.
Draër: Ueb. die Desinfektions-kraft der Sozoiodolsäure und verschiedener ihrer Salze; D. med. Woch. 1894, n°. 27 et 28; Therap. Monatsh. 1894, p. 580.
Langgaard: Therap. Monatsh. 1887, p. 432.
Lassar: Ueber das Sozoiodol. Therap. Monatsh. 1887, p. 439.
Nitschmann: Verhandlungen des internation. med. Congresses in Berlin, Abth. IV, p. 35.
Paschkis: Ibid.
Teichmann (M.) Sozoiodol bei Krankh. des Ohres und d. oberen Luftwege, Ther. Monatsh. 1894, p. 156.
Trapesnikow: Monatschrift f. Dermatol. 16, p. 21.
Trommsdorff: Therap. Monatsh. 1887, p. 439.
Sozolique (acide, *Aseptol*, *Acide sulfocarbolique* etc.).
Bil: Sur le mélange sulfophenolé, Nouv. remèdes, 1893, p. 513.
Parozzi: Phenolsulfonate de chaux, Nouv. remèd. 1895, p. 227.
Sublimé (Chlorure de mercure).
Gottstein: Zur Therapie des Erysipel, Therap. Monatsh. 1891, p. 238.
Salzmann: Sublimatverbandstoffe, Therap. Monatsh. 1891, p. 142.
Stroinck: Sublimaat als desinfectiemiddel. Diss. Amsterdam 1888.
Wenderoth: Beiträge zur Lehre vom Erysipel. Diss. Dorpat 1888.
Sulfaminol.
Kobert voyez article Sulfaminol, Ther. Monatsh. 1890, p. 295.
Robertson: Contribution à l'action du sulfaminol, Nouv. remèdes 1891, p. 562.
Wojtaszek: Ueber Sulfaminol, Ther. Monatsh. 1891, p. 553.

Synthétiques, Processus.
Cohn (R.): Ueber das Verhalten einiger Pyridin- und Naphtalin-Derivate im thierischen Stoffwechsel, Zeitsch. f. phys. Chemie 18, p. 112; Ueber einen in dem thierischen Organismus sich vollziehenden Reductions-process, ibid. p. 133.
His (W.): Ueber das Stoffwechsel-product des Pyridins, Arch. f. exp. Path. 22, p. 253.
Hofmeister: Methylirung im Thierkörper, Arch. f. exp. Path. 33, p. 164.
Jaffé (M.): Ueber die Tyrosin-hydantoinsäure, Zeitsch. f. phys. Chemie 7, p. 306; (und R. Cohn): Ueber das Verhalten des Furfurols im thierischen Organismus, Ber. d. D. chem. Gesellsch. 20, p. 2311; (und H. Levy): Ueber die Glycocoll-verbindung der α-Thiophensäure und ihre Entstehung im Thierkörper, ibid. 21, p. 3548.
Lang (D.): Ueber die Umwandlung des Acetonitrils und ihrer Homologen im Thierkörper, Archiv f. exp. Path. 34, p. 247; Studien über Entgiftungs-therap. I, Ueber Entgiftung der Blausäure, Archiv f. exp Path. 36, p. 75.
Lilienfeld: Ueber protein-ähnliche Substanzen, Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1894, p. 383, p. 555.
Pascheles (W): Versuche über die Umwandlung der Cyanverbindungen im Thierkörper, Archiv f. exp. Pathol. 34, p. 281.

T.

Température (Influence de la.... sur l'action médicamenteuse).
Brunton (T. L.): Einfluss der Temperatur auf die Arzneiwirkung dans Brunton, Handb. d. allg. Ther. und Pharmakologie 1893, p. 48—52.
Luchsinger (B.): Thermisch-toxicol. Unters. dans Physiol. Studien von Grützner und Luchsinger, Leipzig, Vogel 1882, p. 35—62.
Richet (Ch.): De l'action toxique suivant la température, Bull. de la Société de biologie, 18 Avril 1885.
Saint-Hilaire (E.): De l'influence de la température organique sur l'action de quelques substances toxiques, Thèse de Paris, A. Davy 1888.
Stokvis (B. J.): Over den invloed van eenige stoffen uit de digitalisgroep op het geisoleerde kikvorschhart bij verschillende temperaturen; Donders Feestbundel 1888. F. van Rossen, Amsterdam, p. 465—497.
Zeehuizen (H.): Ueber den Einfluss der Körpertemperat. auf die Wirkung einiger Gifte an Tauben, Arch. f. exp. Path. 35, p. 181, p. 375.
Thiophène diiodé.
Hock: Therap. Monatsh. 1892, p. 68.
Spiegler: Le Progrès médical 1891, n°. 12; Therap. Monatsh. 1892, p. 66.
Topolanski: Biiodure de thiophène dans l'ophtalmologie, Nouv. rem. 1893, p. 86.
Zuckerkandl (O.): Ueb. Thiophen-diiodid als Verbandmittel bei Wunden, Ther. Monatsh. 1893, p. 91.
Thymol.
Borrolo: Verhandl. des X Internat. med. Congresses im Berlin, Ve Section p. 157.
Calderone: Ueber die Wirkung einiger Arzneisubstanzen auf Helminthen, Therap. Leist. des J. 1894, p. 166.
Heffter voyez *Safrol.*
Husemann und Valverde: Ein Beitrag z. Wirkung der Phenole und des Thymols insbesondre, Arch. f. exp. Pathol. 4, p. 280.
Lawrie: Thymol contre la chylurie, Nouv. rem. 1891, p. 197.
Paquet (A.): Bull. gén. de thérapeutique 1868, 15 Juin.
Ranke (H. E.): Das Thymolverband, Arch. f. klin. Chirurgie 1883, p. 26.
Sonsing: The Lancet 1892, 19 Nov.
Tourbe.
Neuber: Archiv. f. klin. Chirurgie 18, p. 483.
Rédon: Korte beschrijving van de turfpluisvezel, Weert 1893.

X.

Xylénol-salols.
Nencki et v. d. Heijden: Die Xylenol-salolen, Pharm. Centralh. 1893, p. 195; Ann. de thérap. 1893, p. 180.
Xylol.
Zülzer: Xylol, Berl. kl. Woch. 1870.

TABLE ALPHABÉTIQUE DES MATIÈRES.

A.

C.

R.

TABLE ALPHABÉTIQUE DES AUTEURS.

ERRATA.

Page	1	Ligne	4	à vraie sa valeur :	*lisez*	à sa vraie valeur.
»	7	»	8	pour vous prouver qui :	»	pour vous prouver que.
»	9	»	30	et auxquelle nous répondrons :	»	et auxquelles nous répondrons.
»	15	»	24	des d'observations :	»	des observations.
»	64	»	14	la groupe imidique :	»	le groupe imidique.
»	71	»	31	sont tous capables :	»	sont toutes capables.
»	73	»	39	Ou pourrait :	»	On pourrait.
»	88	»	12	courrait :	»	courait.
»	95	»	15	IV. Sang artériel :	»	IV. Sang reineux.
»	224	»	31	Ces prémises :	»	Ces prémisses.
»	235	»	31	plùtot :	»	plutôt.
»	238	»	20	n'en est que à son minime :	»	n'en est que minime.
»	263	»	3	Caffres :	»	Cafres.
»	265	»	16	courgue :	»	courge.
»	277	»	30	HÖGYES :	»	HOGNER.
»	304	»	4	excrémentititielles :	»	excrémentitielles.
»	319	»	31	BRONGERS :	»	BONGERS.
»	324	»	3	faillait :	»	fallait.
»	325	»	27	TILLEAU :	»	FILLEAU.
»	332	»	23	assissant :	»	assistant.
»	»	»	24	poin de vue :	»	point de vue.
»	»	»	32	amatomo-pathologique :	»	anatomo-pathologique.
»	337	»	25	ROSENBACH :	»	ROSENBUSCH.
»	349	»	35	FREYMANN :	»	TREYMANN.
»	358	»	41	WILMER :	»	WEHMER.
»	366	»	19	CHAPLOWSKI :	»	CHLAPOWSKI.
»	369	»	31	GRÜN :	»	YVON.
»	432	»	12	FOLSOM :	»	FULSOM.
»	434	»	20	1891, p. 375 :	»	1889, p. 375.
»	453	»	41	BORROLO :	»	BOZZOLO.